

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Echokardiographische Analyse linksventrikulärer/ -atrialer und pulmonalvenöser Interaktion bei jungen Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von: Karsten Königstein

geb. am: 31.10.1985 in Homburg/Saar

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Abdul-Khaliq)

**Gewidmet ROLF WINKLER, der mich Disziplin,
Ausdauer und Hingabe für eine Sache gelehrt
hat, was mir nicht nur zur Fertigstellung dieser
Arbeit verhalf, sondern mir ermöglicht, im Leben
meinen Weg zu gehen.**

Inhaltsverzeichnis

I.1	Abkürzungen	5
I.2	Zusammenfassung (Deutsch)	6
I.3	Abstract (English)	8
II	Allgemeine Einleitung	10
II.1	Physiologie des Herzens	10
II.1.1	<i>Der linke Ventrikel</i>	10
II.1.2	<i>Der linke Vorhof</i>	11
II.1.3	<i>Diastolische Dysfunktion / Diastolische Herzinsuffizienz</i>	12
II.2	Pathophysiologie angeborener Herzfehler.....	13
II.2.1	<i>Fallot'sche Tetralogie</i>	14
II.2.2	<i>Dilatative Kardiomyopathie</i>	14
II.2.3	<i>Pulmonal-arterielle Hypertonie</i>	15
II.2.4	<i>Kongenitale Stenose des linksventrikulären Ausflusstraktes</i>	16
II.3	Die Lungenvenen	16
II.4	Fragestellung der Arbeit	18
III	Allgemeine Methodik	19
III.1	Patientenkollektiv.....	19
III.1.1	<i>Kontrollgruppe</i>	20
III.1.2	<i>ToF-Gruppe</i>	21
III.1.3	<i>DCM-Gruppe</i>	22
III.1.4	<i>PAH-Gruppe</i>	23

III.1.5 AS-Gruppe	24
III.2 Echokardiographische Untersuchung	25
III.3 2D-speckle-tracking und planimetrische Offline-Datenanalyse.....	25
III.3.1 Lungenvenen	25
III.3.2 Linker Vorhof.....	26
III.3.3 Linker Ventrikel.....	26
III.3.4 2D-speckle-tracking.....	27
III.4 Statistische Analyse	27
IV Pulmonalvenöser Blutfluss bei Kindern und Jugendlichen: Altersabhängigkeit und Veränderungen im Rahmen linksventrikulärer und -atrialer diastolischer Dysfunktion bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern	28
IV.1 Einleitung.....	28
IV.2 Methodik.....	28
IV.3 Ergebnisse.....	29
IV.3.1 <i>Korrelation echokardiographischer Lungenvenenparameter mit denen der linken Herzkammern und dem Alter</i>	<i>29</i>
IV.3.2 <i>Vergleich echokardiographischer Parameter der Patientengruppen mit denen der Kontrollprobanden</i>	<i>32</i>
IV.4 Diskussion	34
IV.4.1 <i>Abhängigkeit des pulmonalvenösen Blutflusses vom Alter bei gesunden Kindern und Jugendlichen ohne Herzerkrankung.....</i>	<i>34</i>

IV.4.2	<i>Änderungen des pulmonalvenösen Blutflusses bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern.....</i>	37
IV.4.3	<i>Limitationen</i>	39
IV.5	<i>Schlussfolgerung</i>	40
V.	Gestörte linksatriale und -ventrikuläre Funktion bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie.....	41
V.1	Einleitung.....	41
V.2	Methodik.....	41
V.2.1	<i>Patienten</i>	<i>41</i>
V.2.2	<i>Echokardiographische Untersuchung.....</i>	<i>42</i>
V.2.3	<i>2D-speckle-tracking und planmetrische Offline-Datenanalyse</i>	<i>42</i>
V.2.4	<i>Statistische Analyse</i>	<i>43</i>
V.3	Ergebnisse.....	43
V.4	Diskussion	44
V.5	Schlussfolgerung	48
VI	Anhang	49
VII	Referenzliteratur	61
VIII	Publikationen / Dank	69

I.1 Abkürzungen

ToF	Fallot'sche Tetralogie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
AS	Kongenitale Stenose des linksventrikulären Ausflusstraktes
VTI	Velocity-time-integral des pulmonalvenösen Blutflusses (VTI S = systolischer Fluss; VTI D = früh-/mitteldiastolischer Fluss; VTI A = spätdiastolischer Fluss)
v_{\max}	maximaler pulmonalvenöser Blutfluss (v_{\max} S = maximale systolische Geschwindigkeit; v_{\max} D = maximale früh-/mitteldiastolische Geschwindigkeit)
v_{mean}	mittlerer pulmonalvenöser Blutfluss (v_{mean} S = durchschnittliche systolische Geschwindigkeit; v_{mean} D = durchschnittliche früh-/mitteldiastolische Geschwindigkeit)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MV-E/E'-Ratio	Verhältnis zwischen früh-/mitteldiastolischem Mitralklappenfluss (E) und zeitlich korrelierender myokardialer Bewegung im Bereich des septalen (E'S) und lateralen Mitralklappenrings (E'W)
MV-E/A-Ratio	Verhältnis des frühdiaastolischen (E) und des spätdiastolischen (A) Blutflusses
LV-Tei-Index	linksventrikulärer Tei-Index $((a-b)/b)$ mit a = AE-Zeitintervall im Bereich der Mitralklappe; b = Öffnungsdauer der Aortenklappe)

I.2 Zusammenfassung (Deutsch)

Echokardiographische Analyse linksventrikulärer/ -atrialer und pulmonalvenöser Interaktion bei jungen Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Einleitung:

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist die Analyse der hämodynamischen Zusammenhänge zwischen Lungenvenen, linkem Vorhof und linkem Ventrikel unter dem Aspekt der diastolischen Funktion des Herzens.

Methodik:

59 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 15 Jahren wurden in 4 Gruppen (je nach Herzfehler: ToF, DCM, PAH, AS) eingeteilt und 30 altersgleichen Kontrollprobanden gegenübergestellt. Es wurden echokardiographische Daten zu den Lungenvenen, dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel erhoben. Die Analyse erfolgte planimetrisch und mittels 2D-speckle-tracking. Die Statistik wurde mittels SPSS durchgeführt.

Ergebnisse:

Im ersten Teil der Studie wurden die Kontrollprobanden in Altersgruppen unterteilt. Die Abhängigkeit der echokardiographischen Lungenvenenparameter vom Alter ist am deutlichsten bei den diastolischen Werten ($p_{VTI\ A} = 0,007$, $p_{VTI\ S/D} = 0,005$). Bei Analyse der Patientengruppen sind signifikante Veränderungen des pulmonalvenösen Blutflusses vor allem in der ToF- und der DCM-Gruppe sichtbar, es sind erneut speziell die diastolischen Parameter signifikant (ToF: $p_{VTID} = 0,004$; DCM $p_{VTID} = 0,001$).

Der zweite Teil befasst sich mit der Gruppe der ToF-Patienten. Veränderungen der Lungenvenen- und der Linksherzparameter deuten auf eine gestörte myokardiale Relaxation und verstärkte spätdiastolische linksatriale Kontraktion hin ($p_{VTID} = 0,004$; $p_{VTIA} = 0,003$; $p_{Tei} = 0,018$; $p_{MV-E/E'} = 0,002$).

Schlussfolgerungen:

Das Lungenvenenflussprofil bei Kindern und Jugendlichen zeigt eine signifikante Altersabhängigkeit. Im Laufe der Entwicklung findet eine Verschiebung des Verhältnisses des systolischen und des diastolischen Blutflusses hin zum systolischen statt. Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern verschiebt sich dieses Verhältnis im Rahmen diastolischer linkskardialer Veränderungen hin zur Diastole. Die Lungenvenen geben somit wertvolle Hinweise auf eine gestörte linksventrikuläre und -atriale Funktion und sollten somit ein Bestandteil der echokardiographischen Untersuchung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern sein.

Bei den asymptomatischen ToF-Patienten zeigt sich eine vermehrte linksatriale Arbeit, hinweisend auf adaptive kompensatorische Mechanismen um die beeinträchtigte linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion auszugleichen. Da solche Patienten extrem gefährdet sind im Laufe ihres Lebens eine globale Herzinsuffizienz zu entwickeln, sollten im Rahmen einer umfassenden Evaluation der diastolischen Funktion der ToF-Patienten sowohl die Lungenvenen als auch die linksatrialen Parameter mit einbezogen werden.

I.3 Abstract (English)

Echokardiographic analysis of left ventricular, left atrial and pulmonary venous interaction in young patients with congenital heart disease

Aim:

The aim of our prospective study is to analyze the interaction between the pulmonary veins, left atrium and left ventricle in terms of diastolic cardiac performance.

Methods:

4 groups were created out of 59 patients at a median age of 15 years regarding their type of cardiac malformation (ToF, DCM, PAH, AS) and compared to 30 healthy controls at the same age with no cardiac disease. Echocardiography was performed and planimetric data was gained about pulmonary venous bloodflow, left atrium and left ventricle. In addition 2D-speckle-tracking was used to obtain data about the left atrial and ventricular myocardial performance. Data evaluation was done by SPSS.

Results:

First we divided the controls into groups by their age. There is a relation between age and diastolic parameters ($p_{VTIA} = 0,007$, $p_{VTIS/D} = 0,005$). Analysis of the patients' diastolic pulmonary venous bloodflow revealed significant alterations in the ToF- and DCM-group (ToF: $p_{VTID} = 0,004$; DCM $p_{VTID} = 0,001$).

Furthermore we found significant changes of pulmonary and left cardiac parameters in the ToF-patients, indicating a deranged myocardial relaxation and increased active left atrial contraction ($p_{VTID} = 0,004$; $p_{VTIA} = 0,003$; $p_{Tei} = 0,018$; $p_{MV-E/E'} = 0,002$).

Conclusions:

Pulmonary venous bloodflow in children and adolescent is significantly different compared to adults and depends on age. During growth the ratio between systolic and diastolic pulmonary venous bloodflow has a shift to the systolic bloodflow. In children and young adults with congenital cardiac malformation this ratio shows a shift to the diastolic parameter, demonstrating significant alterations in left ventricular and atrial performance and hemodynamics. The pulmonary venous bloodflow should be part of every echocardiographic examination of such children and adolescent.

In asymptomatic young patients after ToF-repair an increased left atrial workload was seen, which may indicate adaptive compensatory mechanisms to overcome latent and asymptomatic altered systolic and diastolic left ventricular performance. As those patients are at risk for global heart failure during their lifetime, extensive assessment of left atrial parameters including the pulmonary veins should be considered in terms of an entire evaluation of left heart function in patients after ToF-repair.

II. ALLGEMEINE EINLEITUNG

II.1 Physiologie des Herzens

II.1.1 *Der linke Ventrikel*

Die systolische Funktion eines Herzens findet diagnostisch ihren Ausdruck in der Bestimmung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (LVEF). Da für die globale Verschlechterung der Herzfunktion und der klinischen Situation des herzinsuffizienten Patienten die diastolische Funktion ganz entscheidend ist, soll in der vorliegenden Studie besonderes Augenmerk auf deren funktionelle und mechanische Aspekte gelegt werden. Determiniert wird sie zum einen vom intraventrikulären Druck und zum anderen von der myokardialen Elastizität [34]. In den zwei Abschnitten der Diastole wirken unterschiedliche Faktoren auf diese beiden Hauptaspekte der ventrikulären Füllung, indem sie den atrioventrikulären Druckgradienten Δp_{AV} und die ventrikuläre Füllungsrate beeinflussen:

1. *Frühdiastolisch:* In dieser Phase, die mit der isovolumetrischen Relaxation beginnt und im Folgenden durch einen rapiden Einstrom von Blut aus dem Vorhof gekennzeichnet ist, sind vor allem die Relaxationsrate des Myokards und der diastolische Sog entscheidend. Der diastolische Sog entsteht durch die im Rahmen der frühdiastolischen Wandrelaxation freiwerdende Energie, die sich während der Spätsystole durch die Kontraktion der myokardialen Wand in dieser angesammelt hat. Die myokardiale Relaxationsrate beeinflusst die Änderungsrate von Δp_{AV} und dadurch das Fließmuster des einströmenden Blutes. In der Frühdiastole steht also die Relaxation des Ventrikelmyokards im Vordergrund der Herzarbeit, die in der vorliegenden Studie vor allem im LV-Tei-Index und der MV-E/E'-Ratio im Bereich des Mitralklappenannulus zum Ausdruck gebracht werden, ebenso in verschiedenen rein myokardialen Parametern, wie der prozentualen Verkürzung des Myokards (= Strain Rate) und der Geschwindigkeit der myokardialen Verformung (= Velocity).

2. *Spät-/enddiastolisch:* Hier spielen besonders das Ausmaß der myokardialen Relaxation (determiniert letztendlich das Maximum von Δp_{AV} [26]) und die perikardialen Eigenschaften eine wichtige Rolle. Einerseits moduliert das Perikard die interventrikulären Wechselwirkungen und damit die myokardialen Eigenschaften und andererseits erhöht es das Druck-Volumen-Verhältnis während der Diastole, wodurch der passive Bluteinstrom aus dem Vorhof in den Ventrikel limitiert wird. Daher werden die restlichen 20% des enddiastolischen Blutvolumens (LVEDV) durch die aktive Vorhofkontraktion am Ende der Diastole in den Ventrikel befördert. Messungen im Rahmen dieser Studie zur Evaluation der spätdiastolischen Verhältnisse beinhalten die enddiastolischen Ventrikel- und Vorhofvolumina und die Ejektionsfraktion des Vorhofs während der aktiven Kontraktion, sowie des zeitgleichen pulmonalvenösen Rückstroms VTI A.
3. Δp_{AV} wird darüber hinaus von globalen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen Vor- und Nachlast, die myokardiale Kontraktilität (Strain, Strain Rate und Velocity) und die Herzfrequenz [26]. Weitere weniger bedeutsame Faktoren, welche den diastolischen Bluteinstrom beeinflussen, sind die myokardiale Viskoelastizität, der durch die Lunge auf das Herz ausgeübte Druck und die Koronarperfusion.

II.1.2 Der linke Vorhof

Der linke Vorhof, in den die vier Lungenvenen münden, hat einerseits eine Konduit- und Pumpfunktion und dient andererseits als Reservoir. Diese Reservoirfunktion ist relativ klein, jedoch bedeutsam um die Ventrikelfüllung zu gewährleisten [6]. Entscheidend in diesem Zusammenhang ist das Druck-Volumenverhältnis, welches in Form einer Exponentialfunktion ($p = b \cdot e^{aV}$: p, Druck; a und b, Konstanten; V, Volumen) ausgedrückt werden kann. Die Reservoirfunktion steht im Zusammenhang mit der Compliance des Vorhofs während der Ventrikeldiastole. Durch die passive Füllung während der Ventrikelsystole entsteht ein atrioventrikulärer Druckgradient, welcher in der Frühdiastole den Ein-

strom des Blutes in das Ventrikelcavum bewirkt. Sphincterähnliche Myokardstrukturen im Bereich der pulmonalvenösen Mündungen im linken Vorhof halten einen Rückfluss in die Lungenvenen minimal [48]. In der mittleren Diastole dient der Vorhof als Konduit für den Durchfluss des Blutes in den Ventrikel. Die enddiastolische aktive Kontraktion des Vorhofs, wodurch etwa 20% des enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels (=LVEDV) in den Ventrikel befördert werden, stellt dessen Aufgabe als Pumpe dar. Die optimale Verteilung der Anteile der linksventrikulären Füllung auf Reservoir-, Konduit- und Pumpfunktion ist ein wichtiger Adaptationsvorgang bei gestörter Hämodynamik [36]. Die Vorhoffunktion wird im Weiteren dargestellt durch folgende Parameter: linksatriale endsystolische, mittel- und enddiastolische Volumina, linksatriale Ejektionsfraktion in der Frühdiastole, während der aktiven Vorhofkontraktion und im Gesamten, sowie die maximalen Geschwindigkeiten und Volumina des pulmonalvenösen Blutflusses während Systole, Früh- und Spätdiastole.

II.1.3 Diastolische Dysfunktion/ Diastolische Herzinsuffizienz

Diese zwei Begriffe müssen voneinander unterschieden werden. Diastolische Herzinsuffizienz liegt dann vor, wenn bei nicht oder minimal eingeschränkter LVEF klinische Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten. Bei diastolischer Dysfunktion ist der Patient indes asymptomatisch. Abnormalitäten in der diastolischen Funktion des linken Ventrikels und Vorhofs, die die pathophysiologische Basis für die spätere Entstehung einer diastolischen Herzinsuffizienz darstellen, beinhalten [64, 68, 66, 7, 67, 8, 50, 4, 11]:

- Verlangsamte, verzögerte, unvollständige myokardiale Relaxation
- Beeinträchtigte linksventrikuläre Füllungsrate, reduzierte Füllungsmenge
- Verlagerung des Füllungsvorgangs in die Spätdiastole
- Verminderter frühdiastolischer Sog
- Erhöhter Vorhofdruck während der frühen Füllungsphase

- Erhöhte Steifigkeit des linken Ventrikels
- Eingeschränkte Fähigkeit die kardiale Auswurfleistung und Relaxation unter Belastung adäquat anzupassen
- Beeinträchtigter Frank-Starling-Mechanismus bei Belastung
- Erhöhte diastolische Drucke in LV, LA und Lungenvenen in Ruhe, sowie unter Belastung

Echokardiographisch gemessene diagnostische Parameter zur Beurteilung der diastolischen (Dys-)Funktion, die auch in dieser Studie Verwendung finden, sind die MV-E/A-Ratio und MV-Dezelerationszeit im Bereich des Mitralklappenannulus, MV-E/E' mit E' sowohl vom septalen (E'S) als auch vom lateralen Anteil des Mitralklappenannulus (E'W) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF; [31]).

II.2 Pathophysiologie angeborener Herzfehler

Durch angeborene Herzfehler bedingte anatomische und physiologische Veränderungen des Herzens und der hämodynamischen Verhältnisse können sich im Laufe der Kindheit und Jugend klinisch manifestieren und bis hin zur Herzinsuffizienz führen [19]. Da dieser Prozess einer individuellen Dynamik unterliegt, kommt der Sekundärprävention, also der regelmäßigen Diagnostik der Herzfunktion, eine wichtige Rolle zu. Sie ermöglicht Aussagen über die weitere Entwicklung der hämodynamischen und myokardialen Situation zu treffen und einer eventuellen klinisch symptomatischen Herzinsuffizienz frühzeitig therapeutisch entgegenzutreten zu können. Die Hauptgefahr und der letztlich den klinischen Verlauf bestimmende Faktor ist die Blutdrucksituation im Lungengefäßbett, die zur pulmonalen Hypertonie führen kann.

II.2.1 Fallot'sche Tetralogie (ToF)

Durch eine fehlerhafte Drehung der Endokardkissen während der embryonalen Entwicklung kommt es zu folgenden morphologischen Anomalitäten: Ventrikel-septumdefekt (VSD), über dem VSD „reitende“ Aorta, Obstruktion des rechts-ventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) und als Folge dieser Konstellation schließlich eine Rechtsherzhypertrophie [22]. Der klinisch entscheidende Faktor ist das Ausmaß der Obstruktion des RVOT, welche sich im subvalvulären, valvulären oder supralvalvulären Bereich der Pulmonalklappe befinden kann. Je stärker die Stenose ausgeprägt ist, desto größer ist das Blutvolumen, welches über den Rechts-Links-Shunt auf Ventrikelebene unter Umgehung des Lungen-gefäßbetts in den Körperkreislauf gelangt. Daher zählt die ToF zu der Gruppe der zyanotischen Herzfehler. Der linke Ventrikel wird darüber hinaus noch mit einer erhöhten Volumenbelastung konfrontiert. Diagnostischer Goldstandard ist die Echokardiographie zur Evaluation der morphologischen Situation. Weitere probate Untersuchungen sind MRT, Links-/Rechtsherzkatheter und Koronaran-giographie [22]. Die meisten Patienten mit ToF bekommen im Laufe der frühen Kindheit im Rahmen von mindestens einem operativen Eingriff eine Erweiterung des RVOT und einen Verschluss des VSD.

II.2.2 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Kardiomyopathien sind eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, primär des Herzmuskels, ohne bekannte kongenitale, valvuläre, hypertensive, koronar-arterielle oder perikardiale Ursachen. Zwei grundlegende Formen können un-terschieden werden: (1) Primärtyp ohne bekannte Ursache und (2) Sekundärtyp als Folge einer bekannten myokardialen oder systemischen Erkrankung (zum Beispiel Amyloidose, chronischer Alkoholabusus) [23]. Im Kindesalter überwiegt der Primärtyp. Häufig kann man jedoch keine spezifische äthiologische Diagno-se stellen, weshalb sich klinisch eine an morphologischen Gesichtspunkten (di-latiert, hypertrophisch oder restriktiv) orientierte Einteilung bewährt hat. Dia-gnostisch stehen Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung an erster

Stelle. Aufgrund der meist frühzeitigen Verschlechterung der Herzfunktion, resultierend in Arrhythmien, reduzierter Auswurfleistung und vor allem massiv ausgeprägter klinischer Symptomatik, ist eine frühzeitige medikamentöse und resynchronisierende Schrittmachertherapie indiziert.

II.2.3 Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

Die häufigste Ursache einer bereits im jungen Alter entstehenden PAH ist ein persistierender VSD mit Links-Rechts-Shunt entweder isoliert oder im Rahmen komplexer Malformationen. Je nach Lokalisation des Defekts unterscheidet man zwischen membranösem, muskulärem, infundibulärem und sino-septalem VSD. Kommt es bei persistierender Volumenbelastung des rechten Ventrikels zur Erhöhung des Widerstandes in der Lungenstrombahn, resultieren eine pulmonalvaskuläre Obstruktion und eine Rechtsherzhypertrophie. Letztendlich findet dann eine irreversible Shuntumkehr (Eisenmenger-Reaktion) statt [20]. Klinisch wird das Krankheitsbild von der Durchblutung des pulmonalen Gefäßbettes bestimmt, Symptome können sein: Dyspnoe, Angina pectoris, Synkopen und Hämoptysis. Nach erfolgter Eisenmenger-Reaktion kann es zu Zyanose, Fingerclubbing und Erythrozytose kommen [20]. Diagnostischer Goldstandard ist auch in diesem Fall die Echokardiographie. Die Herzkatheteruntersuchung kann Aufschluss über die Druckverhältnisse in den Ventrikeln und das Shuntvolumen geben. Falls nicht von vornherein eine Obstruktion des RVOT vorliegt, ist bei großen Defekten im Säuglingsalter möglichst bald ein Banding des Truncus pulmonalis anzustreben. Bei nicht selbstverschließendem, hämodynamisch relevantem VSD mit deutlicher Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks ist ein chirurgischer Verschluss mittels Patch indiziert.

II.2.4 Kongenitale Stenose des linksventrikulären Ausflusstraktes (AS)

Hierzu gehören unter anderem unterschiedlichste Malformationen, die alle zur Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (= LVOT) und somit zur Erhöhung der Nachlast führen. Auch kann eine Klappeninsuffizienz resultieren, die dann zu einer erhöhten Volumenbelastung des linken Ventrikels führt. Häufig sind Stenose und Insuffizienz kombiniert. Die häufigste Ursache ist eine bikuspidale Aortenklappe. Aber auch eine sub- oder supra-valvuläre Einengung können zugrunde liegen, ebenso eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie [21]. Diagnostischer Goldstandard ist die Echokardiographie. Bei zunehmender Druckbelastung des Herzens (ventrikulo-aortaler Druckgradient >50mmHg) oder höhergradiger Insuffizienz der Klappe ist eine operative Aortenklappenrekonstruktion indiziert.

II.3 Die Lungenvenen

Es gibt insgesamt je nach individueller Anlage 4-6 in den linken Vorhof mündende Lungenvenenostia. 6 Lungenvenen kommen aus den Lungenlappen, pro Seite eine obere, eine untere sowie eine mittlere, welche in ca. 50% der Fälle in die obere und in 27% der Fälle selbst in den Vorhof mündet [13]. In 3% der Fälle ist sie mit der unteren Lungenvene verbunden [65]. Im linken Vorhof entstehen durch die Mündung des pulmonalvenösen Blutflusses bestimmte Strömungsmuster [25], die es erforderlich machen, bei echokardiographischen Aufnahmen immer darauf zu achten, welchen Lungenvenen das gerade aufgenommene Doppler-Fluss-Profil zuzuordnen ist. In der vorliegenden Studie wurden immer die von der rechten Lunge kommenden Lungenvenen zur Darstellung herangezogen. Diese sind besser geeignet ein echokardiographisches Strömungsprofil zu erstellen. Der Grund dafür liegt bei den Strömungsverhältnissen im Vorhof. Hier entstehen systolisch ein größerer und mitteldiastolisch ein weiterer, etwas kleinerer Wirbel, hauptsächlich durch den Blutfluss aus den Mündungen der linken Lungenvenen, während das Blut aus den rechten Lun-

genvenen relativ unbeeinflusst entlang der atrialen Wand direkt auf die Mitralklappenöffnung zusteuert und daher weniger Turbulenzen unterliegt [10]. Das Flussprofil der Lungenvenen ist pulsativer Natur. Determinierend sind einerseits linksatriale und -ventrikuläre Druckverschiebungen während des Herzzyklus, die einen Sogeffekt auf das Blut in den Lungenvenen ausüben [55, 56, 54, 24, 45, 44]. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind in der linksatrialen Ausdehnung, dem diastolischen Absinken des Mitralklappenrings und der kontraktile Funktion des linken Ventrikels zu suchen [38]. Zum anderen spielt die Transmission des vom rechten Ventrikel aufgebauten Drucks während der Systole eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung des Lungenvenenflusses [46, 30, 51, 62]. Als Resultierende des Zusammenwirkens dieser Faktoren entsteht ein biphasisches Lungenvenenfluss-Profil [56, 54, 24, 45, 44, 38, 46, 30, 51, 62, 17].



Abbildung 1: Schema des echokardiographisch darstellbaren Lungenvenenflussprofils beim Gesunden. PVF: Pulmonalvenöser Fluss; S: Systolischer Blutfluss; D: Diastolischer Blutfluss; PV-A: Retrograder spätdiastolischer Blutfluss.

II.4 Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser Studie ist die Analyse der hämodynamischen Zusammenhänge zwischen Lungenvenen, linkem Vorhof und linkem Ventrikel und diese im Kontext der diastolischen linkskardialen Funktion zu sehen. Die Kernfrage des ersten Abschnitts ist: Kann die echokardiographische Analyse der Lungenvenen und des linken Vorhofs in diesem Zusammenhang eine nützliche Ergänzung zur Evaluation des linken Ventrikels sein, besonders im Hinblick auf die Bewertung diastolischer Dysfunktion in Patientenherzen mit angeborenen Herzfehlern? Im zweiten Abschnitt der Studie soll gezeigt werden, dass bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie bereits im Kindes- und Jugendalter trotz geringer klinischer Symptomatik und guter systolischer Funktion signifikante Veränderungen der diastolischen linksventrikulären und -atrialen Funktion vorliegen, die prognostische Relevanz besitzen im Hinblick auf die Entstehung einer globalen Herzinsuffizienz im Erwachsenenalter.

III. ALLGEMEINE METHODIK

III.1 Patientenkollektiv

Diagnosecode		Alter	Größe (cm)	Körpergewicht (kg)	Körperoberfläche (m ² KOF) nach Dubois
Controls	n	30	25	25	25
	Standardabweichung	6,061	17,18648	18,03292	,33186
	Median	15,53	160,6000	54,2720	1,5331
ToF	n	25	24	24	24
	Standardabweichung	6,816	21,20347	19,74532	,38075
	Median	13,88	150,2500	46,2958	1,3612
DCM	n	15	14	14	14
	Standardabweichung	5,011	27,78380	23,10969	,47597
	Median	12,40	150,3571	45,7286	1,3524
PAH	n	9	9	9	9
	Standardabweichung	6,207	25,36128	20,93694	,43301
	Median	14,56	164,2222	52,6556	1,5372
AS	n	10	10	10	10
	Standardabweichung	6,060	17,56923	11,00677	,25427
	Median	13,50	151,7000	43,3300	1,3422

Tabelle III.1 Controls = Kontrollgruppe, ToF = Patienten nach chirurgischer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie, DCM = Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie, PAH = Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie, AS = Patienten mit Aortenstenose.

Es wurden 59 Probanden ausgewählt aus allen Patienten, die in den Jahren 2007-2009 in der kinderkardiologischen Ambulanz der Universitätskliniken Homburg/Saar echokardiographisch untersucht wurden. Alle Patienten hatten eines der folgenden Krankheitsbilder diagnostiziert bekommen und wurden dementsprechend in Gruppen unterteilt: chirurgisch korrigierte Fallot'sche Tetralogie (ToF-Gruppe), idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM-Gruppe), irreversible präkapilläre pulmonale Hypertonie nach Verschluss eines schweren

Ventrikelseptumdefekts (PAH-Gruppe) und bereits operativ korrigierte funktionelle hochgradige Aortenklappenstenose (AS-Gruppe). Die Kontrollgruppe (Controls) wurde aus 30 alters- und geschlechtsangepassten gesunden Probanden (keine Stoffwechselerkrankungen oder andere die Herzfunktion beeinflussende Faktoren), welche im selben Zeitraum in der kinderkardiologischen Ambulanz echokardiographisch untersucht wurden, erstellt. Die Auswahl und Aufnahme in das Probandenkollektiv erfolgten unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien: die echokardiographischen Aufnahmen mussten in angemessener, eine Auswertung möglich machender Qualität (4-Kammer-Blick mindestens 50 bps, besser >70 bps) sein, sowie ein zeitlich korrelierendes EKG mit mindestens 3 hintereinander geschalteten Herzzyklen liefern.

Im folgenden Abschnitt werden allgemeine deskriptive Daten zum Probandenkollektiv der einzelnen Gruppen aufgeführt.

III.1.1 Kontrollgruppe

ToF-Gruppe (n=25)	Median ± Standardabweichung
Allgemeine Daten	
Geschlecht (männlich/weiblich)	14/10 (58%/42%)
Alter (Jahre)	15,53 ± 6,1
Herzfrequenz (bpm)	71 ± 13,4
QRS Dauer (ms)	118 ± 33
Echokardiographie	
LVEF (%)	61,8 ± 4,6
Mittlerer systolischer Strain interventrikuläres Septum (%)	-19,25 ± 4,6
Mittlerer systolischer Strain linksventrikuläre Wand (%)	-13,97 ± 8,2
Mittlerer systolischer Strain interatriales Septum (%)	57,11 ± 20,9
Mittlerer systolischer Strain linksatriale Wand (%)	50,75 ± 18,5

Tabelle III.2: Allgemeine deskriptive Daten zur Kontrollgruppe; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

III.1.2 ToF-Gruppe

Alle Probanden der ToF-Gruppe hatten sich in der Vergangenheit bereits einer Korrektur-Operation mit Verschluss des VSD und Dilatation des RVOT unterzogen. Im Vorfeld der echokardiographischen Untersuchung hatte keiner der Probanden eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unter 0,48. Weitere allgemeine Daten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

ToF-Gruppe (n=25)	Median ± Standardabweichung	p
Allgemeine Daten		
Geschlecht (männlich/weiblich)	15/10 (58%/42%)	NS
Alter (Jahre)	13,88 ± 6,8	NS
Alter bei Korrektur (Jahre)	3,79 ± 7,1	-
Follow-up (Jahre)	8,83 ± 6,1	-
Herzfrequenz (bpm)	74 ± 10,5	NS
QRS Dauer (ms)	122 ± 38	NS
NYHA I / II / III	19/5/0	-
Echokardiographie		
LVEF (%)	60,2 ± 6,4	NS
Mittlerer systolischer Strain interventrikuläres Septum (%)	-18,40 ± 3,4	NS
Mittlerer systolischer Strain linksventrikuläre Wand (%)	-16,38 ± 5,2	NS
Mittlerer systolischer Strain interatriales Septum (%)	43,25 ± 29,6	0,032
Mittlerer systolischer Strain linksatriale Wand (%)	58,41 ± 29,2	NS

Tabelle III.3: Allgemeine deskriptive Daten zur ToF-Gruppe; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

III.1.3 DCM-Gruppe

Eine sehr heterogene Gruppe mit Probanden, die sich klinisch recht unterschiedlich präsentieren. Gemeinsam sind allen die kongenitale Form der dilatativen Kardiomyopathie und eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion

DCM-Gruppe (n=15)	Median ± Standardabweichung	P
Allgemeine Daten		
Geschlecht (männlich/weiblich)	6/9 (40%/60%)	0,05
Alter (Jahre)	12,40 ± 5,0	NS
Herzfrequenz (bpm)	84 ± 17,8	0,007
NYHA I / II / III	3/8/4	-
Echokardiographie		
LVEF (%)	46,1 ± 14,1	<0,001
Mittlerer systolischer Strain interventrikuläres Septum (%)	-11,80 ± 9,6	<0,001
Mittlerer systolischer Strain linksventrikuläre Wand (%)	-7,94 ± 8,9	0,018
Mittlerer systolischer Strain interatriales Septum (%)	36,36 ± 18,2	0,001
Mittlerer systolischer Strain linksatriale Wand (%)	30,57 ± 20,1	0,001

Tabelle III.4: Allgemeine deskriptive Daten zur DCM-Gruppe; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

III.1.4 PAH-Gruppe

Sechs der Probanden der PAH-Gruppe haben eine sekundäre pulmonal-arterielle Hypertonie aufgrund eines zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits verschlossenen VSD, einer davon im Rahmen einer Transposition der großen Arterien. Einer hat eine sekundäre pulmonal-arterielle Hypertonie aufgrund eines aorto-pulmonalen Fensters und bei zwei weiteren Probanden wurde im Vorfeld eine primäre pulmonale Hypertonie diagnostiziert. Bei allen Probanden liegen die pulmonal-arteriellen Mitteldrücke über 25mmHg.

PAH-Gruppe (n=9)	Median ± Standardabweichung	p
Allgemeine Daten		
Geschlecht (männlich/weiblich)	7/2 (78%/22%)	NS
Alter (Jahre)	14,56 ± 6,2	NS
Herzfrequenz (bpm)	70 ± 14,6	NS
NYHA I / II / III	7/2/0	-
Echokardiographie		
LVEF (%)	65,5 ± 9,4	NS
Mittlerer systolischer Strain interventrikuläres Septum (%)	-14,10 ± 6,9	NS
Mittlerer systolischer Strain linksventrikuläre Wand (%)	-20,35 ± 4,2	0,008
Mittlerer systolischer Strain interatriales Septum (%)	49,53 ± 22,3	NS
Mittlerer systolischer Strain linksatriale Wand (%)	57,15 ± 16,5	NS

Tabelle III:5: Allgemeine deskriptive Daten zur PAH-Gruppe; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

III.1.5 AS-Gruppe

In die Gruppe AS wurden Patienten mit kongenitalen Aortenklappenstenosen aufgenommen, die transvalvuläre Druckgradienten von mehr als 50mmHg aufwiesen. 5 der Probanden hatten zusätzlich eine Aorteninsuffizienz II° oder III°. Bei zweien bestand im Vorfeld eine supravulvuläre Aortenstenose, drei hatten eine Kombination aus subvalvulärer und valvulärer Aortenstenose (bei bikuspidaler Aortenklappe). Vier Probanden hatten vor der Korrektur-OP eine hochgradige valvuläre Aortenstenose bei bikuspid angelegter Aortenklappe. Alle Patienten hatten sich im Vorfeld der Untersuchung bereits einer Korrektur-Operation unterzogen.

AS-Gruppe (n=10)	Median ± Standardabweichung	p
Allgemeine Daten		
Geschlecht (männlich/weiblich)	7/3 (70%/30%)	NS
Alter (Jahre)	13,50 ± 6,0	NS
Alter bei Korrektur (Jahre)	6,00 ± 2,9	-
Follow-Up (Jahre)	6,00 ± 3,0	-
Herzfrequenz (bpm)	76 ± 10,7	NS
NYHA I / II / III	8/2/0	-
Echokardiographie		
LVEF (%)	65,5 ± 9,4	NS
Mittlerer systolischer Strain interventrikuläres Septum (%)	-18,55 ± 3,5	NS
Mittlerer systolischer Strain linksventrikuläre Wand (%)	-10,36 ± 3,4	0,026
Mittlerer systolischer Strain interatriales Septum (%)	50,44 ± 18,4	NS
Mittlerer systolischer Strain linksatriale Wand (%)	45,30 ± 10,4	NS

Tabelle III.6: Allgemeine deskriptive Daten zur AS-Gruppe; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

III.2 Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung wurde von zwei sehr erfahrenen Kollegen in der kinderkardiologischen Ambulanz der Pädiatrischen Kardiologie der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg/Saar durchgeführt. Hierbei wurde ein 2.5 bis 3.5 MHz phased-array Schallkopf mit einem Vingmed Vivid 7 ultrasound system (GE Vingmed, Horten, Norwegen) verwendet. Die Aufnahmen erfolgten unter zeitgleicher EKG-Ableitung im 4-Kammer-Blick. Es wurde zunächst eine Übersichtsaufnahme angefertigt, anschließend die Fluss-Profile der rechten Lungenvenenmündung, des Mitralklappenflusses und des linksventrikulären Ausflusstraktes auf Höhe der Aortenklappe.

III.3 2D-speckle-tracking und planimetrische Offline-Datenanalyse

Unter Verwendung des Programms EchoPAC 6.1.0 (GE Vingmed, Horten, Norwegen) wurden planimetrische Daten und myokardiale Parameter mit Bezug zu den Lungenvenen, dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel ermittelt und zu den Herzphasen Systole, Früh- und Spätdiastole zugehörig eingeteilt. Es wurden die Daten von drei aufeinander folgenden Herzzyklen gemessen und daraus ein Mittelwert errechnet.

III.3.1 Lungenvenen

Folgende Werte wurden ermittelt: Velocity-time-integral = VTI, maximale Blutflussgeschwindigkeit = v_{\max} , durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit = v_{mean} , Dauer des systolischen, früh- und spätdiastolischen pulmonalvenösen Blutflusses in Bezug auf die Gesamtzyklusdauer (timeS/ZL, timeD/ZL, timeQA/ZL).

III.3.2 Linker Vorhof

Die Evaluation des linken Vorhofs umfasste die Berechnung der linksatrialen Ejektionsfraktion (LAEF₁₋₃ entsprechend Gesamt-EF, früh- und spätdiastolische EF), des prozentualen Anteils der aktiven Vorhofkontraktion an der Gesamtejektion = LAEF_{3/1} und des endsystolischen, mittel- und enddiastolischen Vorhofvolumens (LAV₁₋₃) nach der Dodge-Formel [41, 18] ($V = 8 \times A_1 \times A_2 / 3\pi L$; A_1 = echokardiographisch ermittelte Fläche des linken Vorhofs im 4-Kammer-Blick; A_2 = echokardiographisch ermittelte Fläche des linken Vorhofs im 2-Kammer-Blick; L = größter Längsdurchmesser des linken Vorhofs im 4-Kammer-Blick) angepasst an die Körperoberfläche (Formel nach Dubois [41, 18]: $KOF = k^{0,425} \times g^{0,725} \times 0,0071$; KOF Körperoberfläche; k Körperlänge; g Gewicht).

III.3.3 Linker Ventrikel

Daten zum linken Ventrikel umfassen den linksventrikulären Tei-Index (LV-Tei-Index), die maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe während der Früh-/Mitteldiastole (MV-E_{max}) und während der aktiven Vorhofkontraktion (MV-A_{max}), MV-E/A-Ratio, MV-Dezelerationszeit und MV-E/E'-Ratio mit E' abgeleitet vom septalen Anteil des Mitralklappenannulus (E'S), sowie vom lateralen Wandanteil des Mitralklappenannulus (E'W). E'S und E'W wurden per 2D-speckle-tracking ermittelt. Weitere Parameter sind der Paradoxindex der Mitralingbewegung in der kurzen Achse (MV-SAX-Paradoxindex; $PI = (dD_2/dD_1)/(sD_2/sD_1)$ mit dD_1 = diastolischer antero-dorsaler Durchmesser, dD_2 = diastolischer septo-lateraler Durchmesser, sD_1 = systolischer antero-dorsaler Durchmesser und sD_2 = systolischer septo-lateraler Durchmesser), das enddiastolische linksventrikuläre Volumen (LVEDV) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF; nach der modifizierten Simpson-Formel [16]: $HV = 2,432 \times EDV + 130$).

III.3.4 2D-speckle-tracking

Mittels des 2D-speckle-trackings wurden die maximale Geschwindigkeit der myokardialen Deformierung (Velocity= V) der myokardiale Strain ($=S$) und die Strain Rate ($=SR$) ermittelt. Hierbei gibt der Strain, verglichen zur Ausgangsgröße, die prozentuale Verformung des Myokards an. Da diese durch die gesamtcardiale Bewegung weitgehend unbeeinflusst bleibt, ist der Strain ein geeigneter Parameter um die regionale myokardiale Funktion zu beurteilen [60]. Die Strain Rate stellt die zeitliche Dimension, in der die Deformierung stattfindet, dar, also die Veränderung des Strains pro Zeiteinheit [61]. In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils der longitudinale Strain beziehungsweise die longitudinale Strain Rate gemessen. Für jeden septalen und lateralen Wandanteil des linken Vorhofs und des linken Ventrikels wurden Werte aus den basalen, medialen und apikalen Bereichen ermittelt und daraus die Mittelwerte für die septale und für die laterale Begrenzung der jeweiligen Kammer berechnet. Die Velocity wurde sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel gemessen, jeweils im Bereich der Klappenebene auf septaler und lateraler Seite des Mitralklappenannulus.

III. 4 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mittels SPSS 15.0 analysiert. Es wurden deskriptive Statistik, Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test und 2-seitige Spearman-Korrelation (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ mit $p < 0,01$ = hochsignifikant) durchgeführt.

IV. PULMONALVENÖSER BLUTFLUSS BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN: ALTERSABHÄNGIGKEIT UND VERÄNDERUNGEN IM RAHMEN LINKSVENTRIKULÄRER UND -ATRIALER DIASTOLISCHER DYSFUNKTION BEI PATIENTEN MIT KONGENITALEN HERZFEHLERN

IV.1 Einleitung

Die echokardiographische Analyse der Lungenvenen gehört standardmäßig zur Evaluation der linkskardialen Funktion von Kindern und Erwachsenen [39, 49, 9, 33, 42, 58, 5, 12]. Es gibt nach unserem Wissen noch keine umfassende Studie, die, vor allem in Herzen mit Malformation, Werte definiert und die Unterscheidung zwischen normal und pathologisch ermöglicht.

In der aktuellen Studie untersuchten wir mittels konventioneller Echokardiographie die pulmonalen Blutflussverhältnisse bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern. Hierfür wurden alte und neue Parameter verwendet und mit etablierten echokardiographischen Parametern des linken Herzens, wie zum Beispiel LV-Tei-Index, MV-E/E'-Ratio, MV-E/A-Ratio und LVEF, korreliert. Ziel der Untersuchung war, Hinweise für alters- und wachstumsbedingte Änderungen des Lungenvenenflussprofils bei Kindern und Jugendlichen zu finden. Darüber hinaus stellte sich die Frage, ob Abweichungen davon mögliche Störungen der linksatrialen und -ventrikulären Funktion reflektieren.

IV.2 Methodik

Allgemeine Methodik siehe Kapitel III.

Die Analyse der erhobenen echokardiographischen Daten umfasste die Beschreibung des Lungenvenenflussprofils in der Kontrollgruppe und den einzelnen Patientengruppen. Die echokardiographisch erhobenen Lungenvenenpa-

parameter wurden mit bekannten Parametern der linkskardialen Funktion, wie MV-E/A-Ratio, MV-E/E'-Ratio und LV-Tei-Index, sowie mit dem Alter korreliert. Hierzu wurde die Kontrollgruppe zusätzlich in drei Untergruppen eingeteilt (Schulkindalter von 7-11 Jahre, Jugendalter von 12-19 Jahre und junges Erwachsenenalter von 20-29 Jahre) und diese mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Die pulmonalvenösen und linkskardialen Parameter der einzelnen Patientengruppen, inklusive myokardialen Strain, wurden mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

IV.3 Ergebnisse

IV.3.1 Korrelation echokardiographischer Lungenvenenparameter mit denen der linken Herzkammern und dem Alter

Korrelation der Lungenvenenparameter mit linksventrikulären/-atrialen echokardiographischen Parametern

Bei den Kontrollprobanden liegen signifikante positive Korrelationen der echokardiographisch gemessenen Lungenvenenparameter in allen Phasen des Herzzyklus vor. Die maximale Geschwindigkeit (Lv.-v_{max} S) und das Volumen des systolischen pulmonalvenösen Blutflusses (Lv.-VTI S) korrelieren positiv mit dem systolischen Strain ($p=0,019$ und $p=0,006$). Die maximale Geschwindigkeit des frühdiastolischen pulmonalvenösen Blutflusses (Lv.-v_{max} D) korreliert positiv mit der linksventrikulären MV-E/A-Ratio ($p=0,012$) und mit der MV-E/E'-Ratio der linksventrikulären Wand im Bereich des lateralen Mitralanulus ($p_{E/E'W}=0,023$). Das Verhältnis der Dauer des frühdiastolischen pulmonalvenösen Blutflusses und der Dauer eines Herzzyklus (timeD/ZL) korreliert positiv mit der linksventrikulären MV-E/A-Ratio ($p=0,027$) und mit dem LV-Tei-Index ($p=0,035$). Das Volumen des retrograden pulmonalvenösen Blutflusses während der Spätdiastole (Lv.-VTI A) korreliert mit den linksatrialen Volumina endsystolisch ($p_{LAV1/KOF}=0,006$), mitteldiastolisch am Ende der linksatrialen Konduitphase ($p_{LAV2/KOF}=0,001$) und enddiastolisch am Ende der aktiven atrialen Kon-

traktion ($p_{\text{LAV3/KOF}}=0,012$), sowie mit der linksatrialen Ejektionsfraktion der Konduitphase ($p_{\text{LAEF2}}<0,001$) und der aktiven atrialen Kontraktion ($p_{\text{LAEF3}}=0,001$).

Bei den Patientengruppen konnten keine entsprechenden signifikanten Korrelationen gezeigt werden.

Korrelation der Lungenvenenparameter mit dem Alter

In der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang des spädiastolischen pulmonalvenösen Rückstroms des Blutes in der Spätdiastole mit dem Alter ($r=0,483$, $r^2=0,168$, $p=0,007$). Gleiches konnten wir beim Verhältnis des systolischen zum diastolischen Blutfluss in den Lungenvenen ($r=0,555$, $r^2=0,259$, $p=0,005$) sehen, ohne dass der jeweils einzelne Parameter signifikant verändert war.

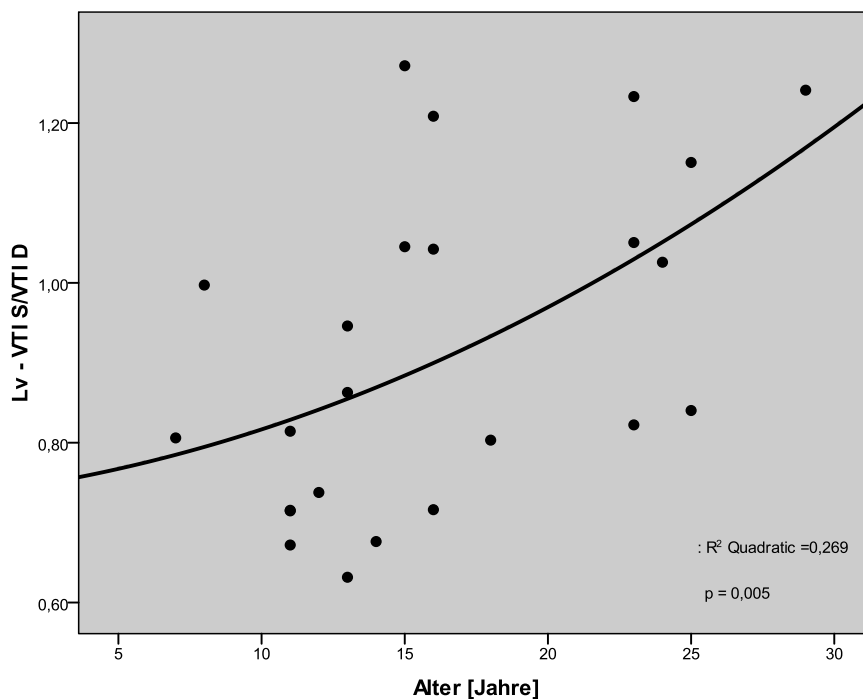


Abbildung IV.1a: Positive Korrelation des pulmonalvenösen Blutflusses mit dem Alter bei gesunden Probanden ohne funktionelle und strukturelle Herzerkrankung. Lv.-VTI S/D = Verhältnis aus systolischem und diastolischem pulmonalvenösem Blutfluss.

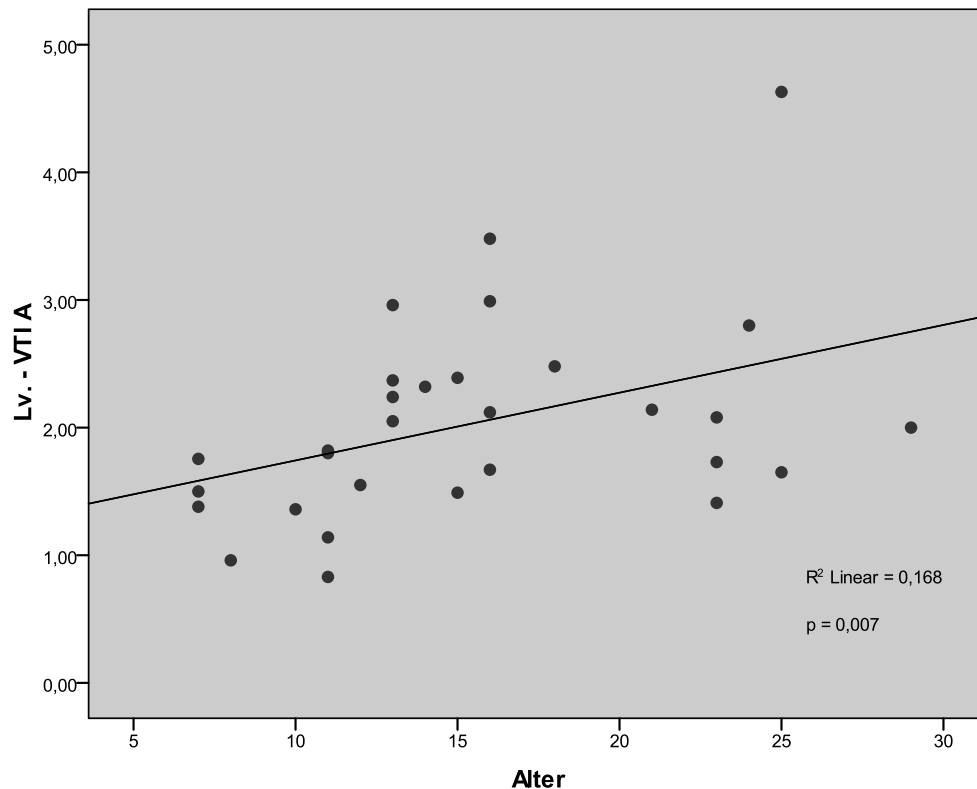


Abbildung IV.1b: Positive Korrelation des pulmonalvenösen Blutflusses mit dem Alter bei gesunden Probanden ohne funktionelle und strukturelle Herzerkrankung. Lv.-VTI A = retrograder spätdiastolischer pulmonalvenöser Blutfluss.

Nach Differenzierung des Kollektivs in die drei Altersgruppen (Tabelle VI.2 im Anhang) Schulkindalter 7-11 Jahre, Pubertät 12-19 Jahre und junges Erwachsenenalter 20-29 Jahre, zeigten sich mittels Chi-Quadrat-Test ebenfalls signifikante Unterschiede im Bereich des retrograden pulmonalvenösen Blutflusses Lv.-VTI A (Schulkindalter $1,38 \pm 0,36$, Pubertät $2,32 \pm 0,58$, junges Erwachsenenalter $2,04 \pm 1,03$, $p=0,003$) und dem Verhältnis zwischen systolischem und diastolischem Blutfluss Lv.-VTI S/D (Schulkindalter $0,81 \pm 0,42$, Pubertät $0,90 \pm 0,31$, junges Erwachsenenalter $1,05 \pm 0,17$, $p=0,036$). Beim Direktvergleich der einzelnen Subgruppen mittels Mann-Whitney-U-Test konnten diese Unterschiede vor allem in der Gruppe der Kinder im Alter von 7-11 Jahre gegenüber den anderen beiden Gruppen dargestellt werden (spätdiastolischer retrograder pulmonalvenöser Blutfluss Lv. VTI A: $p_{7-11vs12-19}=0,001$, $p_{7-11vs20-29}=0,011$; Verhältnis zwischen systolischem und diastolischem Blutfluss Lv.-VTI S/D: $p_{7-11vs20-29}=0,005$).

Bei der Korrelation aller in den Patientengruppen echokardiographisch erhobenen Lungenvenenparameter während der Systole, der frühen und der späten Diastole, konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Alter festgestellt werden.

IV.3.2 Vergleich echokardiographischer Parameter der Patientengruppen mit denen der Kontrollprobanden

Die deskriptiven Tabellen und eine schematische Darstellung des echokardiographischen Lungenvenenflussprofils der Kontroll- und Patientengruppen können im Anhang eingesehen werden (Tabelle VI.1, Abbildung VI.1). Die im folgenden Abschnitt genannten Daten zur linkskardialen Planimetrie und zum Tissue-Doppler sind im Anhang in den Tabellen VI.1 und VI.3 - VI.10 zu finden.

In der Gruppe der Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie fallen bei, im Vergleich zur Kontrollgruppe unveränderten, systolischen Parametern signifikante Veränderungen der diastolischen pulmonalvenösen und auch der linkskardialen Parameter auf. Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen ist in der Gruppe der ToF-Patienten reduziert (LVEDV/BSA: $p=0,028$). Die zur frühdiastolischen linkskardialen Funktion ermittelten Parameter sind signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollprobanden (MV-E/E'S: $p=0,002$; MV-E/E'W: $p=0,004$; frühdiastolischer pulmonalvenöser Blutfluss Lv.-VTI D: $p=0,004$; Lv.- v_{\max} D: $p=0,003$; Lv.- v_{mean} D: $p=0,003$). Gleiches gilt für den linksventrikulären Tei-Index, welcher sowohl die globale systolische als auch diastolische Funktion reflektiert (LV-Tei-Index: $p=0,018$). Die Analyse der myokardialen Bewegungsmuster mittels 2D-speckle-tracking erbrachte eine signifikant verlangsamte Dilatation im Bereich des interventrikulären Septums und der lateralen linksventrikulären Wand (Velocity E IVS: $p=0,002$; Velocity E LVW: $p=0,005$). Im linken Vorhof ist die frühdiastolische Strain Rate im Bereich des interatrialen Septums in der Gruppe der ToF-Patienten ebenfalls signifikant reduziert, verglichen zu den gesunden Probanden (Strain Rate E IAS: $p=0,011$). Echokardiographische Parameter, welche die spätdiastolische linksatriale und -

ventrikuläre Funktion reflektieren, sind der retrograde pulmonalvenöse Blutfluss in dieser Phase und das Zeitintervall vom Beginn der P-Welle im EKG und dem maximalen Fluss in den Lungenvenen während der Spätdiastole. Hier ist eine signifikante Erhöhung, respektive Verlängerung der Dauer bei den operativ korrigierten ToF-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden feststellbar (PV-VTI A: $p=0,003$; PV-time-ratio P-A: $p=0,032$). Desweiteren erbrachte die Strain-Analyse in dieser Phase des Herzzyklus eine erhöhte Geschwindigkeit der myokardialen Bewegung (Velocity A IAS und LAW; $p<0,001$) und eine verfrühte maximale Strain Rate im interatrialen Septum (time-ratio strain rate A IAS: $p=0,042$).

Die Gruppe der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zeigte im Vergleich zu den Kontrollprobanden weitgreifende Veränderungen sowohl systolischer als auch diastolischer planimetrischer Parameter. LVEF und MV-E/A sind signifikant reduziert ($p<0,001$ und $p=0,03$), MV-E/E'S und MV-E/E'W signifikant erhöht ($p<0,001$). Erwartungsgemäß sind die gemessenen Volumina im linken Vorhof und Ventrikel deutlich größer als bei den Kontrollprobanden (LVEDV/KOF $p=0,02$; frühdiastolisches linksatriales Volumen pro m^2 Körperoberfläche (LAV_1/KOF $p=0,05$). Die Analyse der myokardialen Bewegungsmuster mittels 2D-speckle-tracking erbrachte Hinweise auf bereits deutlich ausgeprägte restriktive Veränderungen. Der systolische Strain ist, sowohl im linken Vorhof als auch Ventrikel, signifikant reduziert (interventrikuläres Septum: $p<0,001$; laterale linksventrikuläre Wand: $p=0,018$; interatriales Septum: $p=0,001$; laterale linksatriale Wand, $p=0,002$). Die frühdiastolische Strain Rate ist global im linken Herzen ebenfalls deutlich reduziert (Strain Rate E interventrikuläres Septum: $p=0,019$; Strain Rate E laterale linksventrikuläre Wand, $p=0,02$; Strain Rate E interatriales Septum, $p=0,017$; Strain Rate E laterale linksatriale Wand, $p<0,001$). Die Geschwindigkeit der ventrikulären myokardialen Verformung bei den DCM-Patienten während der frühdiastolischen Phase ist im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant reduziert ($p<0,001$) und erreicht ihr Maximum signifikant verspätet (septale time-ratio SRE: $p<0,001$; time-ratio SRE laterale linksventrikuläre Wand: $p=0,004$). Die spätdiastolische Strain Rate ist nicht signifikant verändert. Das Lungenvenen-

flussprofil zeigt signifikant reduzierte diastolische Flüsse bei den Kindern und Jugendlichen verglichen mit gesunden Kontrollprobanden (Lv.-VTI D: $p=0,01$).

In der Gruppe der Patienten mit primärer präkapillärer pulmonaler Hypertonie konnten wir im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden signifikante Veränderungen der echokardiographischen Parameter der diastolischen linksventrikulären Funktion feststellen. Die MV-E/A-Ratio ist deutlich reduziert ($p=0,002$), die MV-E/E'S-Ratio erhöht ($p<0,001$). Obwohl bei diesen Patienten besonders im Bereich des linken Vorhofs offensichtliche Einschränkungen des myokardialen Bewegungsmusters zu sehen waren (Strain Rate E interatriales Septum: $p<0,001$; Strain Rate E laterale linksatriale Wand: $p=0,04$; Strain Rate A interventrikuläres Septum: $p=0,006$) ergaben sich bei der Analyse der Lungenvenenparameter keine signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollprobanden und der Gruppe mit primärer präkapillärer PAH.

In der Gruppe der Patienten mit hochgradiger Aortenstenose konnten, verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden, trotz ebenfalls signifikant veränderten diastolischen linkskardialen Parametern (MV-E/A-Ratio signifikant reduziert: $p=0,019$; MV-E/E'S-Ratio und MV-E/E'W-Ratio erhöht: $p<0,001$ und $p=0,005$; LV-Tei-Index reduziert: $p=0,03$) keine Veränderungen der Parameter des pulmonalvenösen Flusses festgestellt werden.

IV.4 Diskussion

IV.4.1 Abhängigkeit des pulmonalvenösen Blutflusses vom Alter bei gesunden Kindern und Jugendlichen ohne Herzerkrankung

Im Rahmen echokardiographischer Untersuchungen im klinischen Alltag werden die Lungenvenen zum Zweck der Evaluation der linkskardialen Funktion analysiert. Sie können zusätzliche Informationen zu den bekannten linksventrikulären Parametern liefern. Frühere Studien untersuchten bereits den Einfluss des Alters auf die pulmonalvenösen Blutflüsse bei Erwachsenen.

Gentile et al. führten eine große Studie durch, bei der sie 143 Erwachsene Probanden ohne Herzerkrankung im Alter zwischen 20 und 80 Jahren echokardiographisch untersuchten [28]. Bei der multivariaten Analyse kamen sie zu dem Schluss, dass in erster Linie das Alter einen signifikanten Einfluss auf das Doppler-Profil des pulmonalvenösen Blutflusses hat. Außerdem untersuchten sie die Inter- und Intraobserver-Variabilität. Die Intraobserver-Variabilität stellte sich hier als sehr gering heraus, die Interobserver-Variabilität wurde durch einen „Centre effect“ deutlich, also durch signifikante Unterschiede der Daten, welche in unterschiedlichen Zentren gemessen wurden.

Auch De Marchi et al. befassten sich in der Vergangenheit ausführlich mit der pulmonalvenösen Hämodynamik beim Menschen. 2001 publizierten sie eine Studie mit 404 herzgesunden Jugendlichen und Erwachsenen in einer Altersspanne von 10 Jahren bis ins Senium [15]. Sie verglichen die ermittelten Werte jeder Altersdekade miteinander und führten einen Methodikvergleich zwischen TTE und TEE durch, bei dem sie verhältnismäßig höhere Werte im TTE und eine größere Ungenauigkeit der Daten im Vergleich zum TEE feststellten. Sie kamen zu dem Schluss, dass die pulmonalvenösen Blutflussprofile echokardiographisch eine breite Variabilität aufweisen.

Unseres Wissens gibt es keine Studie, die die Veränderung des pulmonalvenösen Blutflussprofils im Laufe der Kindheit analysiert. In der hier vorliegenden Studie wurden die gesunden Probanden nach Phasen der Kindheit in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe der Schulkinder (7-11 Jahre) zeigte dabei am deutlichsten Unterschiede zu den anderen beiden Gruppen (Jugendliche 12-19 Jahre; junge Erwachsene 20-29 Jahre). Das Verhältnis des systolischen zum diastolischen Blutflussvolumen war demnach signifikant geringer bei den Schulkindern, verglichen zu den beiden anderen Gruppen. Die Tabelle VI.2 und die Abbildung IV.1a zeigen das ansteigende Verhältnis des systolischen zum diastolischen pulmonalvenösen Blutfluss mit zunehmendem Alter. Bei Betrachtung des VTI S und des VTI D des Lungenvenenflusses der gesunden Probanden fällt eine nicht signifikante, dennoch auffallend deutliche Tendenz auf, im Sinne

eines mit zunehmendem Alter größer werdenden systolischen Flussvolumens und eines konstant bleibenden diastolischen Blutflussvolumens.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie deuten somit in die gleiche Richtung, wie die von Gentile et al. [28] und De Marchi et al. [15]. Der pulmonalvenöse Blutfluss scheint bei Kindern und Jugendlichen ebenso wie bei Erwachsenen einer altersbedingten Zunahme des systolischen Blutflusses zu unterliegen und einer gewissen interindividuellen Variationsbreite. Gegenätzlich jedoch konnten wir keine Abnahme des diastolischen Blutflusses feststellen, was ein Phänomen der pulmonalvenösen Hämodynamik im Erwachsenenalter zu sein scheint und möglicherweise mit alterungsbedingten histomorphologischen Veränderungen, wie zum Beispiel Elastizitätsverlust des Myokards und der Gefäßwand der Lungenvenen, zu tun haben kann.

Eine signifikante Korrelation mit dem Alter der herzgesunden Probanden der vorliegenden Studie zeigte der retrograde pulmonalvenöse Blutfluss VTI A. Hier unterscheiden sich die Daten von denen von Gentile und De Marchi [28, 15]. Sie konnten in ihren Studien keinen Zusammenhang des VTI A mit dem Alter feststellen. Während der Datenerhebung war es auffällig, dass die A-Welle im Dopplerflussprofil häufig nicht einfach zu identifizieren war. Wir haben den gemeinsamen Mündungsbereich der oberen und unteren rechten Lungenvene zur echokardiographischen Analyse fokussiert. Gentile et al. [28] wählten die rechte obere Lungenvene zur Datengewinnung, welche bei der echokardiographischen Untersuchung schwerer darzustellen ist.

Es wird eine signifikante Abhängigkeit des pulmonalvenösen Blutflussprofils vom Alter bei herzgesunden Kindern und Jugendlichen deutlich, eine umfassende longitudinale multizentrierte Studie könnte die Definition von Referenzbereichen für die den pulmonalen Blutfluss charakterisierenden echokardiographischen Parameter ermöglichen.

IV.4.2 Änderungen des pulmonalvenösen Blutflusses bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern

Minich et al. [43] zeigten bereits 1995, dass Veränderungen des pulmonalvenösen Blutflusses Hinweise auf subtile Störungen der hämodynamischen Verhältnisse im linken Vorhof und Ventrikel geben, die im Verlauf zu klinisch relevanten Störungen der Füllungsdynamik führen können. Sie untersuchten die pulmonalvenösen Blutflussverhältnisse bei Kindern mit korrigierter totaler Lungenvenenfehlmündung, die im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden eine gleichwertige LVEF und Mitralindex haben. Es konnten signifikante Veränderungen des Lungenvenenflussprofils festgestellt werden, die diastolischen Flüsse waren in Geschwindigkeit und Volumen erhöht, das Verhältnis zwischen systolischem und diastolischem pulmonalvenösem Blutfluss dementsprechend erniedrigt. Auch in unserer Studie konnten wir Veränderungen des pulmonalvenösen Blutflusses feststellen. Um Hinweise auf mögliche Ursachen und Zusammenhänge mit der linkskardialen Funktion finden zu können, erfolgte die Auswahl der Krankheitsbilder nach hämodynamischen Gesichtspunkten. So wurde die dilatative Kardiomyopathie (DCM) als Pathologie ausgewählt mit ausgeprägten global kardialen intrinsischen Veränderungen bereits im jungen Kindes- und Jugendalter, welche in signifikanten hämodynamischen Einschränkungen mit reduzierter systolischer und diastolischer Funktion führen. Die präkapilläre pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine Erkrankung, die vor allem über eine erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels und eine reaktive Hypertrophie desselben zu einer Kompression und dadurch Druckbelastung des linken Ventrikels und Vorhofs führt. Bei der kongenitalen Aortenstenose (AS) liegt eine erhöhte Nachlast vor, der linke Ventrikel ist bereits in jungem Alter hypertrophiert. Zuletzt wählten wir noch die Fallot'sche Tetralogie (ToF) aus. Bei diesem hochkomplexen Krankheitsbild kommt es auch nach operativer Korrektur bereits im jungen Alter zu signifikanten Veränderungen der hämodynamischen Situation des gesamten Herzen.

In der vorliegenden Studie zeigten sich in allen Patientengruppen Veränderungen besonders der echokardiographischen Parameter der diastolischen Funkti-

on. So ist die MV-E/A-Ratio im Vergleich zu den Kontrollprobanden erniedrigt und die MV-E/E'S- und MV-E/E'W-Ratio erhöht. Bei den jungen Patienten dieser Studie mit unterschiedlichsten Herzfehlern liegen also schon Veränderungen in der myokardialen Funktion im Sinne frühdiastolischer Relaxationsstörungen vor. Das zeigt sich auch im 2D-speckle-tracking. Am stärksten sind diese Veränderungen bei den Patienten mit DCM und ToF ausgeprägt. Kuecherer et al. [38, 40] untersuchten bei erwachsenen Patienten mit gestörter intrinsischer linksventrikulärer Funktion den Zusammenhang des pulmonalvenösen Blutflusses mit verschiedenen linkskardialen Faktoren. Sie kamen zu dem Schluss, dass der linksatriale Füllungsdruck der Hauptfaktor ist, welcher das Verhältnis des systolischen zum diastolischen Blutfluss in Richtung des frühdiastolischen verschiebt. Bei den Kindern und Jugendlichen unserer echokardiographischen Studie fällt bei Betrachtung des pulmonalvenösen Blutflusses auf, dass sich ein derartiger diastolischer Shift lediglich bei den Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie und denen mit DCM zeigt. Sie sind in der Regel klinisch kränker und leiden früher im Leben an globaler Herzinsuffizienz als Patienten mit Aortenstenose und PAH. Bei Betrachtung der Strain-Werte wird sichtbar, dass bei den Patienten mit ToF und DCM stärkere, vor allem diastolische Veränderungen vorliegen, die bereits auf die systolische Leistung und vor allem auf den linken Vorhof wirken. Die linksatriale Arbeit ist ein wichtiger Faktor, welcher den Blutfluss in den Lungenvenen prägt [38, 40]. Bei den Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und PAH ist der pulmonalvenöse Blutfluss im Vergleich zu den Kontrollprobanden unverändert. Eine Ursache könnte die trotz der vorliegenden frühdiastolischen linksventrikulären Relaxationsstörung geringe Beeinflussung des linken Vorhofs sein. Dies drückt sich in den, mit den Kontrollprobanden ebenfalls unveränderten, planimetrischen und mittels 2D-speckle-tracking ermittelten echokardiographischen Daten im linken Vorhof aus.

Wir erwarteten eine Korrelation der echokardiographischen im Bereich der Lungenvenen gemessenen Parameter mit denen der linkskardialen Planimetrie und dem 2D-speckle-tracking. Auffallend war, dass die bei den gesunden Kontrollprobanden signifikanten Korrelationen von echokardiographisch ermittelten Parametern des pulmonalvenösen Blutflusses mit denen des linken Vorhofs und

Ventrikels in keiner der Patientengruppen nachweisbar waren. Diese Tatsache ist höchst wahrscheinlich ein Ausdruck dafür, dass sich die reaktiven Veränderungen der Herzen dieser jungen Patienten auf Störungen der linkskardialen intrinsischen systolischen und diastolischen Funktion in sehr heterogener und plastischer Weise präsentieren und daher eine große Variabilität der messbaren Werte bedingen. Daher erscheint es schwierig eindeutige Werte zu definieren, um Aussagen über die Art und Schwere der Störungen in einem Herzen eines Kindes und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler treffen zu können.

IV.4.3 Limitationen

Diese Studie war darauf ausgelegt, echokardiographische Parameter zu analysieren. Es besteht eine gewisse Interobserver-Abhängigkeit dieser Parameter [28]. Daher ist die Reproduzierbarkeit der in dieser Studie erhobenen Daten in weiteren Studien zu belegen.

Die Auswahl der Probanden für diese Studie wurde durch mehrere Faktoren erschwert. In den Jahren 2007 bis 2009 wurden alle Patienten aus dem regionalen Umkreis der Universitätskliniken Homburg/Saar, die aufgrund von angeborenen Herzfehlern in der Pädiatrischen Kardiologie in Behandlung waren, echokardiographisch untersucht. Da das Studiendesign mit der zeitlich zur echokardiographischen Untersuchung korrelierende EKG-Aufnahmen erforderte, fand hier bereits eine Selektion statt. Die Patientenzahlen der einzelnen Gruppen sind daher recht gering, sodass auch hier ein Bias in der Genauigkeit der Daten vorliegt. Es sind weitere umfangreichere Studien nötig, um die von uns analysierten Daten, die dennoch in den wissenschaftlichen Kontext passen, in ihrer Validität genauer beurteilen zu können.

Die Untersuchung der Altersabhängigkeit des pulmonalvenösen Blutflussprofils könnte durch eine longitudinale Untersuchung über einen längeren Zeitraum weiter ausgedehnt werden und präzisere Ergebnisse ermöglichen. Dies hätte jedoch den Rahmen der vorliegenden Studie gesprengt.

IV.5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Abhängigkeit des echokardiographisch darstellbaren pulmonalvenösen Blutflusses vom Alter bei gesunden Kindern und Jugendlichen ohne Herzfehler gezeigt werden. Vor allem der systolische Blutfluss nimmt im Laufe der Entwicklung zu und führt zu einer Verschiebung des Verhältnisses des systolischen und diastolischen pulmonalvenösen Blutflusses hin zur Systole.

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist wiederum eine Verschiebung dieses Verhältnisses hin zum frühdiastolischen Blutfluss nachweisbar, besonders bei Kindern und Jugendlichen, die Herzfehler mit signifikanten linksatrialen und -ventrikulären Störungen des früh- und spät-diastolischen Blutflusses haben (ToF und DCM). Somit wird deutlich, dass die Analyse der Lungenvenen ein wertvoller Bestandteil der echokardiographischen Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern ist.

V. GESTÖRTE LINKSATRIALE UND -VENTRIKULÄRE FUNKTION BEI ASYMPTOMATISCHEN KINDERN UND JUGENDLICHEN NACH OPERATIVER KORREKTUR EINER FALLOT'SCHEN TETRALOGIE

V.1 Einleitung

Die Langzeitprognose bei Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie (ToF) hängt in erster Linie vom Fortschreiten rechtsventrikulärer Dilatation und pulmonaler Regurgitation ab [14, 27]. Eine rechtsventrikuläre Druck- und Volumenbelastung beeinflusst jedoch auch maßgeblich die linksventrikuläre und globale kardiale Funktion [2, 29, 35, 63]. Die meisten Studien fokussieren die links- und rechtsventrikuläre systolische Funktion, wenige dagegen die diastolischen Verhältnisse im linken Ventrikel und mögliche reaktive linksatriale Veränderungen [57, 35]. Bereits im jungen Alter kann eine progrediente Verschlechterung der linksventrikulären Myokardfunktion – speziell der frühdiastolischen Relaxation – zu einer verstärkten Belastung des linken Vorhofs führen [52, 59]. Mögliche linksatriale Kompensationsmechanismen können bei Patienten mit operativ korrigierter ToF im Erwachsenenalter eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer globalen Herzinsuffizienz spielen. Daher ist es das Ziel dieser Studie die diastolische linksatriale und -ventrikuläre Arbeit in asymptomatischen jungen Patienten nach operativer ToF-Korrektur darzustellen und sie mit altersgleichen Kontrollprobanden zu vergleichen.

V.2 Methodik

V.2.1 Patienten

25 klinisch asymptomatische Kinder und Jugendliche nach operativer ToF-Korrektur und ohne schwere pulmonale Insuffizienz oder Stenose (systolischer Gradient <40mmHg oder Insuffizienz Grad 0 oder I) wurden in einem Follow-up-

Zeitraum von $8,83 \pm 6,1$ Jahren in der kinder-kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Homburg/Saar betreut. Das durchschnittliche Alter bei operativer Korrektur betrug $3,79 \pm 7,1$ Jahre. 25 geschlechts- und altersgleiche gesunde Probanden, bei welchen im Rahmen einer umfassenden kardiologischen Untersuchung strukturelle und funktionelle Herzerkrankungen ausgeschlossen werden konnten, dienten als Kontrollgruppe. Die klinischen und systolischen echokardiographischen Merkmale beider Gruppe unterschieden sich nicht wesentlich in beiden Gruppen. Die LVEF betrug $60,2 \pm 6,4\%$ in der ToF-Gruppe und $61,8 \pm 4,6\%$ in der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchung hatte keiner der ToF-Patienten schwere klinische Beschwerden, 19 hatten geringe Belastungsdyspnoe im NYHA-Stadium I und 5 im NYHA-Stadium II. Im EKG gab es keine Hinweise auf Schenkelblockbilder, die QRS-Dauer war in beiden Gruppen im Normbereich ($122 \pm 38\text{ms}$ beziehungsweise $118 \pm 33\text{ms}$). Der systolische linksventrikuläre Strain der ToF-Gruppe war vergleichbar mit der Kontrollgruppe (interventrikuläres Septum $-18,40 \pm 3,4\%$ gegenüber $-19,25 \pm 4,6\%$ und laterale linksventrikuläre Wand $-16,38 \pm 5,2\%$ gegenüber $-13,97 \pm 8,2\%$). Der linksatriale systolische Strain zeigte sich bei den ToF-Patienten verringert ($43,25 \pm 29,6\%$ versus $57,11 \pm 20,9\%$, $p=0,032$), im Bereich der linksatrialen lateralen Wand lagen diesbezüglich keine Unterschiede in den beiden Gruppen vor ($58,41 \pm 29,2\%$ versus $50,75 \pm 18,5\%$).

V.2.2 Echokardiographische Untersuchung

Siehe Allgemeine Methodik III.2.

V.2.3 2D-speckle-tracking und planimetrische Offline-Datenanalyse

Siehe Allgemeine Methodik III.3.

V.2.4 Statistische Analyse

Siehe Allgemeine Methodik III.4.

V.3 Ergebnisse (Tabellen VI.3 und VI.7 im Anhang)

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen ist in der Gruppe der ToF-Patienten reduziert (LVEDV/BSA: $p=0,028$).

Die zur frühdiastolischen linkskardialen Funktion ermittelten Parameter, wie MV-E/E'-Ratio im Bereich der Mitralklappe und der frühdiastolische pulmonalvenöse Blutfluss sind signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollprobanden (MV-E/E'S: $p=0,002$, MV-E/E'W: $p=0,004$, Lv.-VTI D: $p=0,004$, Lv.- v_{\max} D: $p=0,003$, Lv.- v_{mean} D: $p=0,003$). Gleiches gilt für den linksventrikulären Tei-Index, welcher sowohl die globale systolische, als auch diastolische Funktion reflektiert (LV-Tei-Index: $p=0,018$). Die Analyse der myokardialen Bewegungsmuster mittels 2D-speckle-tracking erbrachte eine signifikant verlangsamte Dilatation im Bereich des interventrikulären Septums und der lateralen linksventrikulären Wand (Velocity E IVS: $p=0,002$; Velocity E LVW: $p=0,005$). Im linken Vorhof ist die frühdiastolische Strain Rate im Bereich des interatrialen Septums in der Gruppe der ToF-Patienten ebenfalls signifikant reduziert, verglichen zu den gesunden Probanden (Strain Rate E IAS: $p=0,011$).

Echokardiographische Parameter, welche die spätdiastolische linksatriale und -ventrikuläre Funktion reflektieren, sind der retrograde pulmonalvenöse Blutfluss in dieser Phase und das Zeitintervall vom Beginn der P-Welle im EKG und dem maximalen Fluss in den Lungenvenen während der Spätdiastole. Hier ist eine signifikante Blutflusserhöhung sowie Verlängerung der Dauer bei den operativ korrigierten ToF-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden feststellbar (PV-VTI A: $p=0,003$; PV-time-ratio P-A: $p=0,032$). Desweiteren erbrachte die Strain-Analyse in dieser Phase des Herzzyklus eine erhöhte Geschwindigkeit der myokardialen Bewegung (Velocity A IAS und LAW; $p<0,001$) und eine verfrühte maximale Strain Rate im interatrialen Septum (Time-ratio strain rate A IAS: $p=0,042$).

V.4 Diskussion

Die Mittel- und Langzeitprognose von Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie wird im Wesentlichen von residuellen Defekten im rechten Herzen und rechtsventrikulären Ausflusstrakt bestimmt. Diese führen zu rechtsventrikulärer Druck- und Volumenbelastung und resultieren letztendlich in gestörter systolischer und diastolischer Funktion. Linksventrikuläre systolische und diastolische Funktionsstörungen wurden bisher als Resultat von interventrikulären Interaktionen in primär rechtsventrikulär geschwächten Herzen gesehen [47, 1, 32, 35]. Einige Studien demonstrieren hingegen auch isolierte linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion [53, 57, 3]. Isolierte strukturelle und funktionelle pathologische Veränderungen im linken Ventrikel und auch Vorhof sind daher nicht auszuschließen. Sowohl die diastolische Funktion beider Ventrikel als auch die biatriale Arbeit tragen in entscheidendem Maße zur gesamtkardialen Leistung, welche sich im Cardiac Output objektivieren lässt, bei. Um diesen zu gewährleisten ist, im Falle linksventrikulärer systolischer und diastolischer Funktionseinschränkung, die Arbeit des linken Vorhofs kompensatorisch erhöht. Das Ziel dieser Studie liegt darin in erster Linie die linksatriale und -ventrikuläre diastolische Funktion zu analysieren. Es wurden konventionelle und neue Parameter genutzt, um mögliche frühzeitige Veränderungen in der diastolischen linkskardialen Performance bei jungen asymptomatischen Patienten nach ToF-Korrektur nachzuweisen.

Die erzielten Ergebnisse demonstrieren tatsächlich eine gestörte diastolische Funktion bei nahezu unveränderter globaler und regionaler linksventrikulärer systolischer Funktion in dieser Gruppe. Abd El Rahman et al. [3] kamen in ihren Studien bereits zu ähnlichen Resultaten, welche linksventrikuläre diastolische Dysfunktion in asymptomatischen jungen Patienten nach operativer ToF-Korrektur vermuten lassen.

Die LVEF als Marker der linksventrikulären systolischen Funktion ist bei unseren ToF-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden nicht verringert. Riesenkampff et al. [57] dagegen kamen zu dem Ergebnis einer signifikant reduzierten systolischen Funktion (LVEF = 57%, gemessen mittels MRT) bei ToF-

korrigierten Patienten mit gestörter diastolischer linksatrialer und -ventrikulärer Funktion. Diese Kohorte von ToF-Patienten war deutlich älter als die Patienten in unserer Studie. Folglich kann eine frühzeitig gestörte diastolische Funktion bei solchen Patienten auf progressive Veränderungen der gesamten linksatrialen Funktion im weiteren Verlauf hindeuten.

Zwar sind die in dieser Studie verwendeten Methoden um atriale und ventrikuläre Volumina zu ermitteln nicht der Goldstandard. Dennoch zeigen sich deutliche Hinweise darauf, dass die linken Herzen bei Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie generell kleiner sind als der Durchschnitt. Dies kann zum Teil die abnormale diastolische Relaxation und Füllungsdynamik im linken Herzen bedingen, die wir mittels der echokardiographischen Daten in unserer Studie feststellen konnten.

Wir erhoben im Rahmen dieser Studie echokardiographische Daten mittels Parametern der Wandbewegungen im linken Herzen und Blutflussmuster an selber Stelle sowie in den Lungenvenen. In Bezug auf die frühdiastolische linksatriale und -ventrikuläre Funktion zeigen die so gewonnenen Daten eine signifikant gestörte diastolische Relaxation und Wandbewegungsmuster. Hier zeigt sich somit eine gestörte linksventrikuläre Füllungshämodynamik bereits in diesen jungen Herzen.

Es wird eine weniger effiziente linksatriale Konduitfunktion ersichtlich, die Ejektionsfraktion des linken Vorhofs vor Beginn der aktiven atrialen Kontraktion ist reduziert im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Knirsch et al. [37] kamen bei ihren Studien mit vergleichbaren Probanden zu denen dieser Studie zu der Erkenntnis, dass die myokardiale diastolische Funktion des interventrikulären Septums nicht beeinträchtigt ist. Unsere Ergebnisse sind kontrovers, wir konnten eine frühdiastolisch reduzierte septale linksatriale und -ventrikuläre Strain Rate und Geschwindigkeit der myokardialen Kontraktion bei unseren ToF-Patienten ermitteln. Riesenkampff et al. [57] untersuchten in ihrer Studie vergleichbare asymptotische junge Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie (LVEF=57%, QRS-Dauer weniger als 140 ms, klinische Symptomatik gemäß NYHA I oder II). Sie kamen zu dem Schluss, dass die

atriale und ventrikuläre Füllungshämodynamik bereits in jungen asymptomatischen ToF-Patienten signifikant verändert ist, sowohl im rechten als auch im linken Herzen. Die für die Untersuchung und Analyse des linken Herzens verwendeten Daten sind nicht eins zu eins für das rechte Herz verwendbar und die vorliegende Studie ist auf die linkskardialen diastolischen Aspekte fokussiert. Daher kann nur vermutet werden, dass bei der Entstehung von Störungen der linksatrialen Füllung und myokardialen Relaxation eine interatriale Interaktion eine Rolle spielt.

Wir befassten uns in dieser Studie ebenfalls mit dem Timing der aktiven linksatrialen Kontraktion. Nach unserem Wissen sind diese Daten die ersten, welche Störungen im Bereich der linksatrialen elektromechanischen Interaktion demonstrieren. Es gibt Studien, welche im Vergleich der Vorhöfe zu den Ventrikeln Unterschiede in der Hämodynamik und der Kontraktilität aufzeigen. Unsere Daten gehen in die gleiche Richtung, zeigen jedoch keine Hinweise auf den ebenfalls in vorhergehenden Studien beschriebenen Delay der linksventrikulären Kontraktion [38, 53]. Stattdessen fanden wir Hinweise auf eine signifikant frühere und stärkere aktive linksatriale Kontraktion bei ToF-korrigierten jungen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Diese Daten suggerieren ganz eindeutig eine erhöhte linksatriale Arbeitsbelastung selbst bei diesen jungen asymptomatischen Patienten. Wir sehen dies im Rahmen kompensatorischer Mechanismen, welche greifen um eine gestörte linksventrikuläre diastolische Funktion zu kompensieren [57]. Dennoch sind die linkskardiale Strain Rate und Geschwindigkeit der myokardialen Verformung während der aktiven linksatrialen Kontraktion nicht wesentlich unterschiedlich in den ToF-korrigierten Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Gleiches gilt für die spätdiastolische linksatriale Ejektionsfraktion, die lediglich tendenziell, jedoch nicht signifikant erhöht ist. Dies lässt den Schluss zu, dass diese kompensatorischen Mechanismen bei jungen Patienten nach operativer ToF-Korrektur gut funktionieren und somit eine normale systolische Performance sowie nur geringe klinische Beschwerden ermöglichen. Im Kontrast dazu stehen die älteren ToF-Patienten mit geringeren kompensatorischen Kapazitäten

und wesentlich ausgeprägteren klinischen Symptomatiken im Rahmen einer globalen Herzinsuffizienz.

Limitationen

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten mit nur gering eingeschränkter sowohl ventrikulär-systolischer als auch atrial-systolischer Funktion und geringen bis gar keinen klinischen Symptomen ausgewählt. Auch hatte keiner der Patienten ausgeprägte atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen im Sinne eines Schenkelblockbildes. Daher sind weitere Studien nötig, um die linksatriale Belastungssituation bei operativ korrigierten ToF-Patienten mit stärker eingeschränkter globaler Herzfunktion zu analysieren. Auch die diagnostische und prognostische Wertigkeit des Lungenvenenflussprofils kann nur unter Berücksichtigung solcher Patienten vollständig eruiert werden. Desweiteren liegt das mediane Alter der Patienten dieser Studie zum Zeitpunkt der Korrekturoperation deutlich über dem heutzutage typischen Alter, sodass diese Studie die aktuelle Praktik nicht uneingeschränkt reflektiert.

Es wurden ausschließlich echokardiographische Parameter verwendet um die myokardiale und physikalische Leistung zu evaluieren. Die echokardiographische Analyse des atrialen myokardialen Strains und der Strain Rate ist aufgrund der geringeren Dicke und Masse im Vergleich zu den Ventrikelwänden wesentlich zeitaufwändiger und anspruchsvoller. Dennoch war das Ziel der vorliegenden Studie die diastolische Funktion in den ToF-korrigierten Patienten zu studieren, welche im Umkreis des Universitätsklinikums Homburg/Saar leben und regelmäßig zu Kontrollen in die Ambulanz der Pädiatrischen Kardiologie kommen. Regelmäßige Blutentnahmen waren kein Bestandteil unseres Studiendesigns.

V.5 Schlussfolgerung

Es konnte in der hier vorliegenden echokardiographischen Studie gezeigt werden, dass bereits bei jungen asymptomatischen Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie eine Störung der diastolischen linkskardialen Funktion vorliegt. Veränderungen in der linksatrialen und -ventrikulären Hämodynamik und intrinsischer myokardialer Bewegungsmuster deuten auf initiale kompensatorische und adaptive Mechanismen, auf ventrikulärer und besonders auf atrialer Ebene, hin. Diese führen zu einer veränderten frühdiastolischen Relaxation und Füllung.

Es bleibt festzuhalten, dass solche Patienten im Laufe ihres Lebens progrediente Störungen der regionalen und globalen myokardialen Funktion entwickeln, welche letztendlich in der globalen Herzinsuffizienz resultieren. Dieser Prozess kann initial durch eine verstärkte linksatriale Arbeit kompensiert werden.

Es sind weitere Studien nötig, um die Bedeutung der diastolischen Dysfunktion in solchen Patienten in höherem Alter und mit global gestörter myokardialer Funktion im Zusammenhang mit der klinischen Prognose besser beurteilen zu können. Daher sollten die Beurteilung der globalen und regionalen linksatrialen diastolischen Funktion sowie der Lungenvenen im Follow-up solcher Patienten integriert sein.

VI. ANHANG

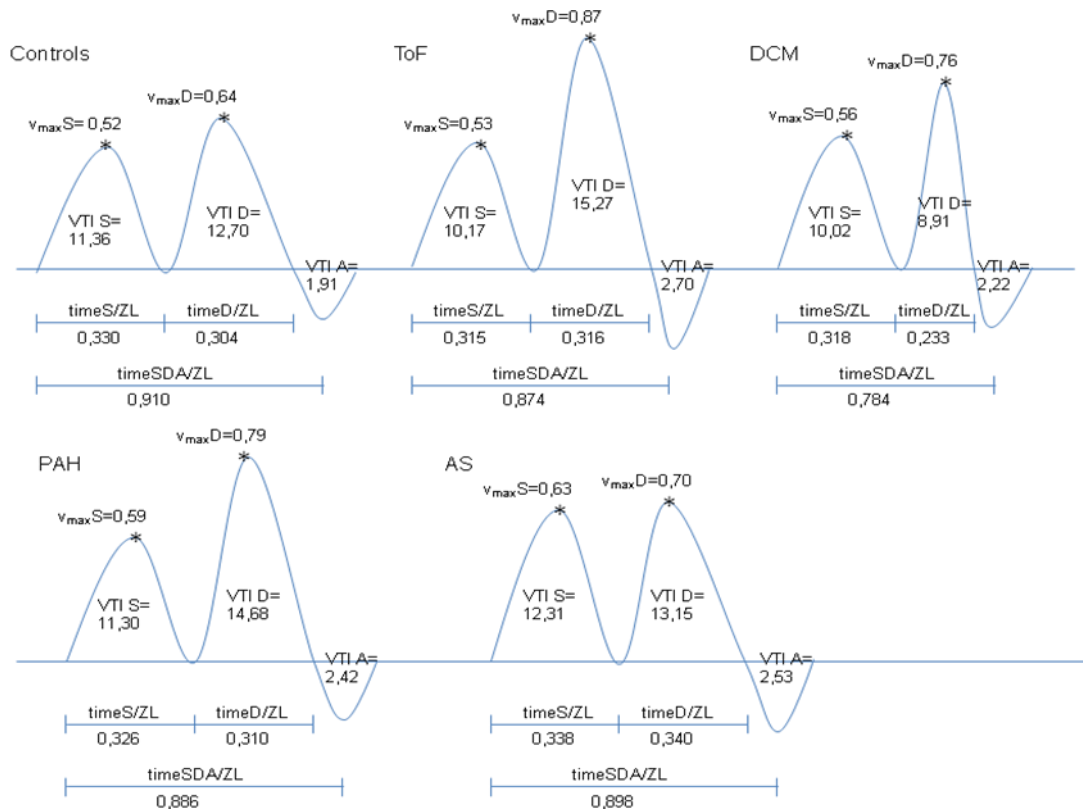


Abbildung VI.1: Schematische Darstellung der anhand der echokardiographisch erhobenen Daten ermittelten pulmonalvenösen Blutflussprofile der einzelnen Probandengruppen. Controls = Kontrollgruppe; ToF = Patienten nach operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie; DCM = Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie; PAH = Patienten mit irreversibler präkapillärer pulmonaler Hypertonie; AS = Patienten mit hochgradiger Aortenstenose (Gradient >50mmHg); VTI = Velocity-time-integral während Systole (VTI S), Früh-/Mitteldiastole (VTI D) und Spätdiastole (VTI A) als Maß für das Blutvolumen; v_{max} = maximale Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole ($v_{max} S$) und Früh-/Mitteldiastole ($v_{max} D$); v_{mean} = mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole ($v_{mean} S$) und Früh-/Mitteldiastole ($v_{mean} D$); timeS/ZL = Dauer des systolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge; timeD/ZL = Dauer des früh-/mitteldiastolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge; timeSDA/ZL = Dauer des kompletten pulmonalvenösen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge.

Lungenvenen-Planimetrie	Controls (n=25)
Lv.-timeS/ZL	0,330 ± 0,06
Lv.-VTI S	11,36 ± 3,09
Lv.-v max S [m/s]	0,52 ± 0,10
Lv.-v mean S [m/s]	0,42 ± 0,08
Lv.-timeD/ZL	0,304 ± 0,08
Lv.-VTI D	12,70 ± 3,61
Lv.-v max D [m/s]	0,64 ± 0,15
Lv.-v mean D [m/s]	0,45 ± 0,11
Lv.-timeSD/ZL	0,749 ± 0,10
Lv.-VTI S/D	0,97 ± 0,32
Lv.-v max S/D	0,80 ± 0,23
Lv.-v mean S/D	0,89 ± 0,22
Lv.-VTI A	1,91 ± 0,78
LA-Planimetrie	
LAV1/KOF [ml/m ²]	17,97 ± 5,3
LAV2/KOF [ml/m ²]	6,25 ± 3,1
LAV3/KOF [ml/m ²]	2,52 ± 1,8
LAEF1 [%]	84,14 ± 5,8
LAEF2 [%]	66,26 ± 7,7
LAEF3 [%]	18,37 ± 5,4
LAEF3/LAEF1	21,04 ± 6,7
LV-Planimetrie	
MV-E max [cm/s]	96,00 ± 18,6
MV-A max [cm/s]	45,00 ± 11,1
MV-E/A	2,11 ± 0,4
MV-Dezelerationszeit [ms]	184,00 ± 51,5
MV-E/E'S	8,87 ± 1,8
MV-E/E'W	8,81 ± 6,1
LV-Tei-Index	0,47 ± 0,09
LVEDV/KOF [ml/m ²]	64,81 ± 12,8
LVEF [%]	61,84 ± 4,6
MV-SAX-Paradoxindex	1,03 ± 0,1

Tabelle VI.1: Echokardiographische Planimetrie in der Kontrollgruppe. VTI = Velocity-time-integral während Systole (VTI S), Früh-/Mitteldiastole (VTI D) und Spätdiastole (VTI A) als Maß für das Blutvolumen; v_{\max} = maximale Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{\max} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{\max} D); v_{mean} = mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{mean} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{mean} D); timeS/ZL = Dauer des systolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge; timeD/ZL = Dauer des früh-/mitteldiastolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge. Die S/D-Ratios stellen das Verhältnis des gleichen jeweils in der Systole und der Diastole gemessenen Parameters dar; LAV = linksatriales Volumen früh- (V1), mittel- (V2) und enddiastolisch (V3); LAEF = linksatriale Ejektionsfraktion gesamt (EF1), während der Konduitphase (EF2) und während der aktiven Kontraktion (EF3); LVEDV/BSA = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen/Körperoberfläche; LV-Tei-Index = linksventrikulärer Tei-Index; MV-E/E'-ratio = Verhältnis von frühdiaastolischem transmitralem Blutfluss zur zeitgleichen myokardialen Bewegung im Bereich des septalen Mitralanulus (E'S) beziehungsweise im Bereich des lateralen Mitralanulus (E'W); MV-E/A-ratio = Verhältnis des früh- (E) und spätdiastolischen (A) transmitralen Blutflusses; MV-Dezelerationszeit = Verhältnis der früh- und spätdiastolischen Dezelerationszeit des transmitralen Blutflusses; MV-SAX-Paradoxindex = Paradoxindex der LV-Myokardbewegung in der kurzen Achse im Bereich des Mitralanulus

Alter (Jahre)	7-11 (n=8)	12-19 (n=9)	20-29 (n=8)
Größe [cm]	141 ± 12,5	164 ± 9,0	178 ± 8,5
Körpergewicht [kg]	30,3 ± 10,1	54,0 ± 16,0	68,0 ± 5,6
Körperoberfläche [m ² KO]	1,09 ± 0,21	1,53 ± 0,24	1,82 ± 0,12
Herzfrequenz [bpm]	75 ± 13	70 ± 8	67 ± 22
Lv.-timeS/ZL	0,37 ± 0,07	0,28 ± 0,04	0,36 ± 0,07
Lv.-VTI S	9,82 ± 3,13	11,36 ± 2,34	13,44 ± 3,51
Lv.-v _{max} S [m/s]	0,47 ± 0,10	0,53 ± 0,07	0,57 ± 0,15
Lv.-v _{mean} S [m/s]	0,38 ± 0,06	0,43 ± 0,05	0,45 ± 0,12
Lv.-timeD/ZL	0,31 ± 0,06	0,27 ± 0,07	0,35 ± 0,08
Lv.-VTI D	11,70 ± 1,81	14,15 ± 4,79	13,17 ± 2,67
Lv.-v _{max} D [m/s]	0,64 ± 0,07	0,67 ± 0,18	0,58 ± 0,14
Lv.-v _{mean} D [m/s]	0,44 ± 0,06	0,53 ± 0,12	0,41 ± 0,08
Lv.-VTI S/D	0,81 ± 0,42	0,90 ± 0,31	1,05 ± 0,17
Lv.-v _{max} S/D [m/s]	0,81 ± 0,20	0,72 ± 0,24	0,84 ± 0,24
Lv.-v _{mean} S/D [m/s]	0,88 ± 0,21	0,77 ± 0,21	0,98 ± 0,22
Lv.-VTI A	1,38 ± 0,36	2,32 ± 0,58	2,04 ± 1,03

Tabelle VI.2: Pulmonalvenöser Blutfluss mittels Doppler in der Kontrollgruppe. VTI = Velocity-time-integral während Systole (VTI S), Früh-/Mitteldiastole (VTI D) und Spätdiastole (VTI A) als Maß für das Blutvolumen; v_{max} = maximale Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{max} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{max} D); v_{mean} = mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{mean} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{mean} D); timeS/ZL = Dauer des systolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge; timeD/ZL = Dauer des früh-/mitteldiastolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge. Die S/D-Ratios stellen das Verhältnis des gleichen jeweils in der Systole und der Diastole gemessenen Parameters dar;

Linksatriale/-ventrikuläre Volumetrie	ToF (n=25)	P
LVEDV/BSA [ml/m ²]	50,37 ± 9,8	0,028
LAEF ₁ [%]	85,59 ± 10,3	NS
LAEF ₂ [%]	62,84 ± 13,6	NS
LAEF ₃ [%]	18,61 ± 8,0	NS
LAEF _{3/1} [%]	21,42 ± 11,1	NS
LAV ₂ /BSA [ml/m ²]	4,55 ± 2,9	NS
LAV ₃ /BSA [ml/m ²]	2,00 ± 1,9	NS
Linksatriale/-ventrikuläre Planimetrie		
LV-Tei-Index	0,57 ± 0,11	0,018
MV-E/E' S	12,62 ± 4,8	0,002
MV-E/E' W	13,69 ± 7,1	0,004
MV-E/A	1,96 ± 0,5	NS
MV-Dezelerationszeit [ms]	177,5 ± 43,0	NS
Pulmonalvenöser Blutfluss		
Lv.-VTI D	15,27 ± 4,0	0,004
Lv.-v _{max} D [m/s]	0,87 ± 0,15	0,003
Lv.-v _{mean} D [m/s]	0,67 ± 0,10	0,003
Lv.-timeD/ZL	0,32 ± 0,05	NS
Lv.-VTI A	2,70 ± 1,45	0,003
Lv.-time-ratio P-A	0,17 ± 0,04	0,032

Tabelle VI.3: Echokardiographische Planimetrie bei den ToF-Patienten. LVEDV/BSA = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen/Körperoberfläche; LAEF = Globale (LAEF₁), früh- (LAEF₂) und spätdiastolische (LAEF₃) linksatriale Ejektionsfraktion; LAV/BSA = linksatriales Volumen/Körperoberfläche am Ende der Konduitphase (LAV₂) und zum Zeitpunkt der maximalen linksatrialen Kontraktion in der Spätdiastole (LAV₃); LV-Tei-Index = linksventrikulärer Tei-Index; MV-E/E'-Ratio = Verhältnis von frühdiastolischem transmitralem Blutfluss zur zeitgleichen myokardialen Bewegung im Bereich des septalen Mitralanulus (E'S) beziehungsweise im Bereich des lateralen Mitralanulus (E'W); MV-E/A-Ratio = Verhältnis des früh- (E) und spätdiastolischen (A) transmitralen Blutflusses; MV-Dezelerationszeit = Verhältnis der früh- und spätdiastolischen Dezelerationszeit des transmitralen Blutflusses; Lv.-VTI D und Lv.-VTI A = Integral des früh- und spätdiastolischen pulmonalvenösen Blutflusses; Lv.-v_{max}D und Lv.-v_{mean}D = Maximale und mittlere Geschwindigkeit des frühdiastolischen Lungenvenenblutflusses; Lv.-timeD/ZL = Verhältnis der Dauer des frühdiastolischen Lungenvenenblutflusses und der Dauer eines Herzzyklus; Lv.-time-ratio P-A = Verhältnis des Intervalls vom Anfang der P-Welle zum maximalen VTI A und der Dauer eines Herzzyklus.

Lungenvenen-Planimetrie	DCM (n=15)	p
Lv.-timeS/ZL	0,318 ± 0,09	NS
Lv.-VTI S	10,02 ± 4,42	NS
Lv.-v max S [m/s]	0,56 ± 0,13	NS
Lv.-v mean S [m/s]	0,47 ± 0,11	NS
Lv.-timeD/ZL	0,233 ± 0,07	0,028
Lv.-VTI D	8,91 ± 3,47	0,01
Lv.-v max D [m/s]	0,76 ± 0,20	NS
Lv.-v mean D [m/s]	0,55 ± 0,14	0,01
Lv.-timeSD/ZL	0,688 ± 0,08	0,039
Lv.-VTI S/D	1,20 ± 0,47	NS
Lv.-v max S/D	0,87 ± 0,27	NS
Lv.-v mean S/D	0,89 ± 0,26	NS
Lv.-VTI A	2,22 ± 0,75	NS
LA-Planimetrie		
LAV1/KOF [ml/m ²]	21,62 ± 15,1	0,054
LAV2/KOF [ml/m ²]	7,71 ± 12,6	0,038
LAV3/KOF [ml/m ²]	4,75 ± 9,9	0,002
LAEF1 [%]	72,10 ± 12,4	<0,001
LAEF2 [%]	52,56 ± 14,1	0,004
LAEF3 [%]	17,89 ± 7,0	NS
LAEF3/LAEF1	24,57 ± 10,8	NS
LV-Planimetrie		
MV-E max [cm/s]	97,25 ± 20,2	NS
MV-A max [cm/s]	54,00 ± 11,7	0,018
MV-E/A	1,64 ± 0,4	0,034
MV-Dezelerationszeit [ms]	136,00 ± 35,9	0,003
MV-E/E'S	13,98 ± 4,3	<0,001
MV-E/E'W	17,90 ± 10,1	<0,001
LV-Tei-Index	0,58 ± 0,19	NS
LVEDV/KOF [ml/m ²]	82,23 ± 55,0	0,026
LVEF [%]	46,13 ± 14,1	<0,001
MV-SAX-Paradoxindex	1,06 ± 0,1	NS

Tabelle VI.4: Echokardiographische Planimetrie bei den DCM-Patienten. VTI = Velocity-time-integral während Systole (VTI S), Früh-/Mitteldiastole (VTI D) und Spätdiastole (VTI A) als Maß für das Blutvolumen; v_{\max} = maximale Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{\max} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{\max} D); v_{mean} = mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{mean} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{mean} D); timeS/ZL = Dauer des systolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge; timeD/ZL = Dauer des früh-/mitteldiastolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge. Die S/D-Ratios stellen das Verhältnis des gleichen jeweils in der Systole und der Diastole gemessenen Parameters dar; LAV = linksatriales Volumen früh- (V1), mittel- (V2) und enddiastolisch (V3); LAEF = linksatriale Ejektionsfraktion gesamt (EF1), während der Konduitphase (EF2) und während der aktiven Kontraktion (EF3); LVEDV/BSA = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen/Körperoberfläche; LV-Tei-Index = linksventrikulärer Tei-Index; MV-E/E'-ratio = Verhältnis von frühdiastolischem transmitralem Blutfluss zur zeitgleichen myokardialen Bewegung im Bereich des septalen Mitralanulus (E'S) beziehungsweise im Bereich des lateralen Mitralanulus (E'W); MV-E/A-ratio = Verhältnis des früh- (E) und spätdiastolischen (A) transmitralen Blutflusses; MV-Dezelerationszeit = Verhältnis der früh- und spätdiastolischen Dezelerationszeit des transmitralen Blutflusses; MV-SAX-Paradox-index = Paradoxindex der LV-Myokardbewegung in der kurzen Achse im Bereich des Mitral-anulus

Lungenvenen-Planimetrie	PAH (n=9)	P
Lv.-timeS/ZL	0,326 ± 0,07	NS
Lv.-VTI S	11,30 ± 3,58	NS
Lv.-v max S [m/s]	0,59 ± 0,18	NS
Lv.-v mean S [m/s]	0,45 ± 0,13	NS
Lv.-timeD/ZL	0,310 ± 0,06	NS
Lv.-VTI D	14,68 ± 6,39	NS
Lv.-v max D [m/s]	0,79 ± 0,23	NS
Lv.-v mean D [m/s]	0,52 ± 0,12	NS
Lv.-timeSD/ZL	0,726 ± 0,09	NS
Lv.-VTI S/D	0,98 ± 0,53	NS
Lv.-v max S/D	0,80 ± 0,24	NS
Lv.-v mean S/D	0,87 ± 0,26	NS
Lv.-VTI A	2,42 ± 1,07	NS
LA-Planimetrie		
LAV1/KOF [ml/m ²]	12,67 ± 4,2	0,002
LAV2/KOF [ml/m ²]	4,13 ± 2,1	NS
LAV3/KOF [ml/m ²]	1,33 ± 0,9	0,015
LAEF1 [%]	84,58 ± 5,2	NS
LAEF2 [%]	54,64 ± 12,5	0,003
LAEF3 [%]	24,81 ± 16,0	0,064
LAEF3/LAEF1	31,23 ± 17,2	0,036
LV-Planimetrie		
MV-E max [cm/s]	97,00 ± 27,3	NS
MV-A max [cm/s]	58,00 ± 14,3	0,03
MV-E/A	1,42 ± 0,4	0,002
MV-Dezelerationszeit [ms]	163,00 ± 58,0	NS
MV-E/E'S	13,34 ± 9,2	<0,001
MV-E/E'W	10,14 ± 5,5	NS
LV-Tei-Index	0,54 ± 0,11	NS
LVEDV/KOF [ml/m ²]	50,81 ± 12,0	0,007
LVEF [%]	65,46 ± 9,4	NS
MV-SAX-Paradoxindex	1,04 ± 0,1	NS

Tabelle VI.5: Echokardiographische Planimetrie bei den PAH-Patienten. VTI = Velocity-time-integral während Systole (VTI S), Früh-/Mitteldiastole (VTI D) und Spätdiastole (VTI A) als Maß für das Blutvolumen; v_{\max} = maximale Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{\max} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{\max} D); v_{mean} = mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{mean} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{mean} D); timeS/ZL = Dauer des systolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge; timeD/ZL = Dauer des früh-/mitteldiastolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge. Die S/D-Ratios stellen das Verhältnis des gleichen jeweils in der Systole und der Diastole gemessenen Parameters dar; LAV = linksatriales Volumen früh- (V1), mittel- (V2) und enddiastolisch (V3); LAEF = linksatriale Ejektionsfraktion gesamt (EF1), während der Konduitphase (EF2) und während der aktiven Kontraktion (EF3); LVEDV/BSA = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen/Körperoberfläche; LV-Tei-Index = linksventrikulärer Tei-Index; MV-E/E'-ratio = Verhältnis von frühdiastolischem transmitralem Blutfluss zur zeitgleichen myokardialen Bewegung im Bereich des septalen Mitralanulus (E'S) beziehungsweise im Bereich des lateralen Mitralanulus (E'W); MV-E/A-ratio = Verhältnis des früh- (E) und spätdiastolischen (A) transmitralen Blutflusses; MV-Dezelerationszeit = Verhältnis der früh- und spätdiastolischen Dezelerationszeit des transmitralen Blutflusses; MV-SAX-Parado-index = Paradoxindex der LV-Myokardbewegung in der kurzen Achse im Bereich des Mitral-anulus

Lungenvenen-Planimetrie	AS (n=10)	p
Lv.-timeS/ZL	0,338 ± 0,09	NS
Lv.-VTI S	12,31 ± 5,27	NS
Lv.-v max S [m/s]	0,63 ± 0,15	0,028
Lv.-v mean S [m/s]	0,50 ± 0,12	0,024
Lv.-timeD/ZL	0,340 ± 0,07	NS
Lv.-VTI D	13,15 ± 4,55	NS
Lv.-v max D [m/s]	0,70 ± 0,12	NS
Lv.-v mean D [m/s]	0,55 ± 0,07	NS
Lv.-timeSD/ZL	0,766 ± 0,04	NS
Lv.-VTI S/D	1,02 ± 1,03	NS
Lv.-v max S/D	0,96 ± 0,30	NS
Lv.-v mean S/D	1,05 ± 0,26	NS
Lv.-VTI A	2,53 ± 1,84	NS
LA-Planimetrie		
LAV1/KOF [ml/m ²]	15,42 ± 9,5	NS
LAV2/KOF [ml/m ²]	5,46 ± 5,3	NS
LAV3/KOF [ml/m ²]	2,08 ± 3,7	NS
LAEF1 [%]	82,57 ± 8,9	NS
LAEF2 [%]	63,16 ± 11,1	NS
LAEF3 [%]	22,02 ± 6,1	NS
LAEF3/LAEF1	24,08 ± 7,8	NS
LV-Planimetrie		
MV-E max [cm/s]	115,50 ± 23,4	0,015
MV-A max [cm/s]	69,00 ± 15,2	<0,001
MV-E/A	1,73 ± 0,4	0,019
MV-Dezelerationszeit [ms]	188,50 ± 53,1	NS
MV-E/E'S	16,90 ± 5,7	<0,001
MV-E/E'W	13,00 ± 5,2	0,005
LV-Tei-Index	0,38 ± 0,08	0,028
LVEDV/KOF [ml/m ²]	67,55 ± 23,7	NS
LVEF [%]	60,06 ± 7,2	NS
MV-SAX-Paradoxindex	0,98 ± 0,2	NS

Tabelle VI.6: Echokardiographische Planimetrie bei den AS-Patienten. VTI = Velocity-time-integral während Systole (VTI S), Früh-/Mitteldiastole (VTI D) und Spätdiastole (VTI A) als Maß für das Blutvolumen; v_{\max} = maximale Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{\max} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{\max} D); v_{mean} = mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses während Systole (v_{mean} S) und Früh-/Mitteldiastole (v_{mean} D); timeS/ZL = Dauer des systolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge; timeD/ZL = Dauer des früh-/mitteldiastolischen Blutflusses als Anteil einer Herzzykluslänge. Die S/D-Ratios stellen das Verhältnis des gleichen jeweils in der Systole und der Diastole gemessenen Parameters dar; LAV = linksatriales Volumen früh- (V1), mittel- (V2) und enddiastolisch (V3); LAEF = linksatriale Ejektionsfraktion gesamt (EF1), während der Konduitphase (EF2) und während der aktiven Kontraktion (EF3); LVEDV/BSA = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen/Körperoberfläche; LV-Tei-Index = linksventrikulärer Tei-Index; MV-E/E'-ratio = Verhältnis von frühdiastolischem transmitralem Blutfluss zur zeitgleichen myokardialen Bewegung im Bereich des septalen Mitralanulus (E'S) beziehungsweise im Bereich des lateralen Mitralanulus (E'W); MV-E/A-ratio = Verhältnis des früh- (E) und spätdiastolischen (A) transmitralen Blutflusses; MV-Dezelerationszeit = Verhältnis der früh- und spätdiastolischen Dezelerationszeit des transmitralen Blutflusses; MV-SAX-Paradoxindex = Paradoxindex der LV-Myokardbewegung in der kurzen Achse im Bereich des Mitralanulus

LA-2D-speckle-tracking			Controls (n = 25)	
Systole	interatriales Septum	Strain	57,11 ± 20,9	
	laterale Wand	Strain Rate	3,48 ± 1,4	
		Strain	50,75 ± 18,5	
		Strain Rate	3,32 ± 1,3	
Früh-/Mitteldiastole	interatriales Septum	Strain Rate	-3,54 ± 1,1	
	laterale Wand	Time-ratio	0,561 ± 0,08	
		SRE		
		Strain Rate	-3,75 ± 1,3	
		Time-ratio	0,558 ± 0,07	
		SRE		
Spätdiastole (aktive atriale Kontraktion)	interatriales Septum	Strain Rate	-2,62 ± 1,4	
	laterale Wand	Time-ratio	0,942 ± 0,05	
		SRA		
		Strain Rate	-2,77 ± 1,2	
		Time-ratio	0,952 ± 0,05	
		SRA		
LV-2D-speckle-tracking				
Systole	Septum	Strain	-19,25 ± 4,6	
	laterale Wand	Strain Rate	-1,15 ± 0,21	
		Strain	-13,97 ± 8,2	
		Strain Rate	-1,42 ± 0,46	
Früh-/Mitteldiastole	Septum	Velocity [cm/s]	11,05 ± 1,1	
	laterale Wand	Strain Rate	1,64 ± 0,47	
		Time-ratio	0,57 ± 0,07	
		SRE		
		Velocity [cm/s]	10,86 ± 1,9	
		Strain Rate	1,81 ± 0,82	
		Time-ratio	0,55 ± 0,07	
		SRE		
Spätdiastole (aktive atriale Kontraktion)	Septum	Velocity [cm/s]	4,51 ± 1,1	
	laterale Wand	Strain Rate	0,73 ± 0,23	
		Time-ratio	0,94 ± 0,05	
		SRA		
		Velocity [cm/s]	3,29 ± 1,0	
		Strain Rate	0,61 ± 0,52	
		Time-ratio	0,95 ± 0,05	
	SRA			

Tabelle VI.7: Linksventrikuläre und -atriale diastolische Myokardfunktion mittels Tissue-Doppler und 2D-speckle-tracking bei den Kontrollprobanden. time-ratio strain rate = Verhältnis des Zeitintervalls QRS bis maximale Strain Rate (SRE = frühdiaastolisch, SRA = spätdiaastolisch) zur Dauer eines Herzzyklus

Frühdiastole		ToF (n=25)	Controls (n=25)	P
Linker Ventrikel	Velocity E IVS [m/s]	-8,20 ± 2,3	-11,02 ± 1,3	0,002
	Velocity E LVW [m/s]	-6,94 ± 3,1	-10,71 ± 2,3	0,005
	Strain rate E IVS [1/s]	1,58 ± 0,6	1,64 ± 0,5	NS
	Strain rate E LVW [1/s]	2,07 ± 1,0	1,81 ± 0,8	NS
	Time-ratio strain rate E IVS	0,58 ± 0,07	0,57 ± 0,07	NS
	Time-ratio strain rate E LVW	0,56 ± 0,07	0,55 ± 0,07	NS
Linker Vorhof	Velocity E IAS [m/s]	-3,60 ± 1,9	-3,30 ± 1,8	NS
	Velocity E LAW [m/s]	-2,30 ± 2,3	-3,35 ± 3,0	NS
	Strain rate E IAS [1/s]	-2,92 ± 1,5	-3,49 ± 1,2	0,011
	Strain rate E LAW [1/s]	-3,67 ± 1,6	-3,75 ± 1,3	NS
	Time-ratio strain rate E IAS	0,57 ± 0,06	0,56 ± 0,08	NS
	Time-ratio strain rate E LAW	0,57 ± 0,07	0,56 ± 0,07	NS
Spätdiastole				
Linker Ventrikel	Velocity A IVS [m/s]	-4,13 ± 1,2	-4,51 ± 1,1	NS
	Velocity A LVW [m/s]	-2,82 ± 1,8	-3,32 ± 1,2	NS
	Strain rate A IVS [1/s]	0,68 ± 0,20	0,73 ± 0,23	NS
	Strain rate A LVW [1/s]	0,72 ± 0,50	0,61 ± 0,52	NS
	Time-ratio strain rate A IVS	0,92 ± 0,05	0,94 ± 0,05	NS
	Time-ratio strain rate A LVW	0,93 ± 0,04	0,84 ± 0,16	NS
Linker Vorhof	Velocity A IAS [m/s]	-2,29 ± 2,4	-2,03 ± 1,4	NS
	Velocity A LAW [m/s]	-3,28 ± 2,2	-2,56 ± 2,2	NS
	Strain rate A IAS [1/s]	-2,53 ± 1,7	-2,62 ± 1,4	NS
	Strain rate A LAW [1/s]	-2,94 ± 1,3	-2,77 ± 1,2	NS
	Time-ratio strain rate A IAS	0,90 ± 0,04	0,94 ± 0,05	0,042
	Time-ratio strain rate A LAW	0,96 ± 0,06	0,95 ± 0,05	NS

Tabelle VI.8: Linksventrikuläre und -atriale diastolische Myokardfunktion mittels Tissue-Doppler und 2D-speckle-tracking bei den ToF-Patienten. Es zeigen sich signifikante Veränderungen in der spätdiastolischen linksventrikulären und -atrialen Funktion; IVS = Interventrikuläres Septum; LVW = laterale linksventrikuläre Wand; IAS = interatriales Septum; LAV = laterale linksatriale Wand; Time-ratio strain rate = Verhältnis des Zeitintervalls QRS bis maximale Strain Rate (E = frühdiastolisch, A = spätdiastolisch) zur Dauer eines Herzzyklus

LA-2D-speckle-tracking			DCM (n=15)	p
Systole	interatriales Septum	Strain	36,36 ± 18,2	0,001
		Strain Rate	2,11 ± 2,4	0,009
	laterale Wand	Strain	30,57 ± 20,1	0,002
		Strain Rate	2,01 ± 1,0	<0,001
Früh-/Mitteldiastole	interatriales Septum	Strain Rate	-3,09 ± 1,4	0,017
		Time-ratio SRE	0,672 ± 0,10	<0,001
	laterale Wand	Strain Rate	-1,90 ± 1,07	<0,001
		Time-ratio SRE	0,659 ± 0,10	0,001
Spätdiastole (aktive atriale Kontraktion)	interatriales Septum	Strain Rate	-1,87 ± 1,0	0,029
		Time-ratio SRA	0,915 ± 0,05	NS
	laterale Wand	Strain Rate	-2,53 ± 1,4	NS
		Time-ratio SRA	0,933 ± 0,04	NS
LV-2D-speckle-tracking				
Systole	Septum	Strain	-11,80 ± 96	<0,001
	laterale Wand	Strain Rate	-0,82 ± 0,45	0,001
		Strain	-7,94 ± 8,9	0,018
		Strain Rate	-0,98 ± 0,81	0,003
Früh-/Mitteldiastole	Septum	Velocity [cm/s]	6,54 ± 1,6	<0,001
	laterale Wand	Strain Rate	1,36 ± 0,93	0,019
		Time-ratio SRE	0,68 ± 0,07	<0,001
		Velocity [cm/s]	4,77 ± 2,4	<0,001
		Strain Rate	0,79 ± 1,20	0,02
		Time-ratio SRE	0,66 ± 0,06	0,004
Spätdiastole (aktive atriale Kontraktion)	Septum	Velocity [cm/s]	4,42 ± 1,5	NS
	laterale Wand	Strain Rate	0,59 ± 0,67	NS
		Time-ratio SRA	0,93 ± 0,03	NS
		Velocity [cm/s]	2,07 ± 0,9	<0,001
		Strain Rate	0,45 ± 0,6	NS
		Time-ratio SRA	0,93 ± 0,04	NS

Tabelle VI.9: Linksventrikuläre und -atriale diastolische Myokardfunktion mittels Tissue-Doppler und 2D-speckle-tracking bei den DCM-Patienten. Time-ratio strain rate = Verhältnis des Zeitintervalls QRS bis maximale Strain Rate (SRE = frühdiaistolisch, SRA = spätdiaistolisch) zur Dauer eines Herzzyklus

LA-2D-speckle-tracking			PAH (n=9)	p
Systole	interatriales Septum	Strain	51,76 ± 15,9	NS
		Strain Rate	2,89 ± 1,9	NS
	laterale Wand	Strain	57,15 ± 16,5	NS
		Strain Rate	2,91 ± 1,2	NS
Früh-/Mitteldiastole	interatriales Septum	Strain Rate	-1,88 ± 0,7	<0,001
		Time-ratio		
	laterale Wand	SRE	0,631 ± 0,07	0,026
		Strain Rate	-3,01 ± 2,1	0,046
Spätdiastole (aktive atriale Kontraktion)	interatriales Septum	Time-ratio		
		SRE	0,608 ± 0,05	0,015
	laterale Wand	Strain Rate	-2,65 ± 1,3	NS
		Time-ratio		
LV-2D-speckle-tracking	Septum	SRA	0,901 ± 0,03	0,012
		Strain Rate	-2,85 ± 1,3	NS
	laterale Wand	Time-ratio		
		SRA	0,926 ± 0,02	0,011
Systole	Septum	Strain	-14,10 ± 6,9	NS
		Strain Rate	-1,00 ± 0,77	NS
	laterale Wand	Strain	-20,35 ± 4,2	0,008
		Strain Rate	-1,15 ± 0,37	NS
Früh-/Mitteldiastole	Septum	Velocity [cm/s]	6,37 ± 2,8	<0,001
		Strain Rate	1,21 ± 0,7	NS
	laterale Wand	Time-ratio		
		SRE	0,60 ± 0,08	NS
		Velocity [cm/s]	6,83 ± 3,3	NS
		Strain Rate	1,78 ± 0,87	NS
		Time-ratio		
		SRE	0,57 ± 0,06	NS
Spätdiastole (aktive atriale Kontraktion)	Septum	Velocity [cm/s]	3,03 ± 1,4	0,008
		Strain Rate	0,53 ± 0,27	0,006
	laterale Wand	Time-ratio		
		SRA	0,93 ± 0,04	NS
		Velocity [cm/s]	3,97 ± 1,8	NS
		Strain Rate	078 ± 0,36	NS
		Time-ratio		
		SRA	0,93 ± 0,02	NS

Tabelle VI.10: Linksventrikuläre und -atriale diastolische Myokardfunktion mittels Tissue-Doppler und 2D-speckle-tracking bei den PAH-Patienten. Time-ratio strain rate = Verhältnis des Zeitintervalls QRS bis maximale Strain Rate (SRE = frühdiaistolisch, SRA = spätdiaistolisch) zur Dauer eines Herzzyklus

LA-2D-speckle-tracking			AS (n=10)	p		
Systole	interatriales Septum	Strain	47,97 ± 14,4	NS		
		Strain Rate	3,06 ± 2,0	NS		
	laterale Wand	Strain	45,21 ± 7,5	NS		
		Strain Rate	2,90 ± 1,1	NS		
Früh-/Mitteldiastole	interatriales Septum	Strain Rate	-2,34 ± 0,8	0,002		
		Time-ratio SRE	0,595 ± 0,10	NS		
	laterale Wand	Strain Rate	-3,50 ± 1,5	NS		
		Time-ratio SRE	0,597 ± 0,08	NS		
		Spätdiastole (aktive atriale Kontraktion)	interatriales Septum	Strain Rate	-2,57 ± 1,4	NS
				Time-ratio SRA	0,953 ± 0,04	NS
laterale Wand	Strain Rate		-2,97 ± 1,2	NS		
	Time-ratio SRA		0,951 ± 0,02	NS		
LV-2D-speckle-tracking						
Systole	Septum	Strain	-18,55 ± 3,5	NS		
	laterale Wand	Strain Rate	-1,17 ± 0,28	NS		
		Strain	-10,36 ± 3,4	0,026		
		Strain Rate	-1,02 ± 0,19	0,006		
Früh-/Mitteldiastole	Septum	Velocity [cm/s]	6,33 ± 2,0	<0,001		
		Strain Rate	1,37 ± 0,30	NS		
	laterale Wand	Time-ratio SRE	0,62 ± 0,07	NS		
		Velocity [cm/s]	8,07 ± 1,9	0,004		
		Strain Rate	1,39 ± 0,37	0,026		
		Time-ratio SRE	0,61 ± 0,08	NS		
		Spätdiastole (aktive atriale Kontraktion)	Septum	Velocity [cm/s]	4,26 ± 0,8	NS
				Strain Rate	0,81 ± 0,20	NS
laterale Wand	Time-ratio SRA		0,94 ± 0,04	NS		
	Velocity [cm/s]		3,21 ± 1,1	NS		
	Strain Rate		0,59 ± 0,16	NS		
	Time-ratio SRA		0,95 ± 0,03	NS		

Tabelle VI.11: Linksventrikuläre und -atriale diastolische Myokardfunktion mittels Tissue-Doppler und 2D-speckle-tracking bei den AS-Patienten. Time-ratio strain rate = Verhältnis des Zeitintervalls QRS bis maximale Strain Rate (SRE = frühdiastolisch, SRA = spätdiastolisch) zur Dauer eines Herzzyklus

VII. REFERENZLITERATUR

- [1] Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M, Lange PE (2000); "Relation between right ventricular enlargement, QRS duration and right ventricular function in patients with tetralogy of fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair". *Heart* 84: 416-20
- [2] Abd El Rahman MY, Hui W, Timme J, Ewert P, Berger F, Dsebissowa F, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H (2005); "Analysis of atrial and ventricular performance by tissue Doppler imaging in patients with atrial septal defects before and after surgical and catheter closure". *Echocardiography (Mount Kisco, NY)* 22: 579-585
- [3] Abd El Rahman MY, Hui W, Yigtibasi M, Dsebissowa F, Schubert S, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H (2005); "Detection of left ventricular asynchrony in patients with right bundle branch block after repair of Tetralogy of Fallot using tissue-doppler imaging-derived strain". *Journal of the American College of Cardiology* 6: 915-21
- [4] Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR et al. (2006); "Matrix metalloproteinases /tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional and clinical manifestations of hypertensive heart disease". *Circulation* 113: 2089
- [5] Appleton CP, Galloway JM, Gonzales MS, Gaballa M, Basnight MA (1993); "Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction". *J Am Coll Cardiol* 22: 1972-1982
- [6] Arakawa M, Tanaka T, Hirakawa S (1989); "Pressure Volume Relation of the Left Atrium in Man." in: Hori, Suga, Baan et al. (1989); "Cardiac Mechanics and

Function in the Normal and Diseased Heart". *Springer Berlin, Heidelberg, New York, pp. 147-154*

[7] Aurigemma GP, Gaash WH (2004); "Diastolic heart failure". *N Engl J Med* 351: 1097

[8] Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP et al. (2005); Left ventricular systolic performance, function and contractility in patients with diastolic heart failure". *Circulation* 111: 2306

[9] Basnight NA, Gonzales MS, Kershenovich SC, Appleton C (1991); "Pulmonary venous flow velocity: relation of hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume and ejection fraction". *J Am Soc Echocardiogr* 4: 547-558

[10] Benedek I, Hintea T, Toganel R (1998); "Myocardial fibres in pulmonary veins – possible compensatory factor in dilated cardiomyopathy". *Rom J Intern Med* 36 (3-4): 175-181

[11] Borbély A, van der Velden J, Papp Z et al. (2005); "Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure". *Circulation* 111: 774

[12] Chen YT, Kan MN, Lee AYS, Chen JS, Chiang BN (1993); "Pulmonary venous flow: its relationship to left atrial and mitral valve motion". *J Am Soc Echocardiogr* 6: 387-394

[13] Choi SI, Seo J, Choi SH, Lee S, Do K (2005); "Variation of the size of pulmonary venous ostia during the cardiac cycle: optimal reconstruction window at ECG-gate multi-detector row CT". *Eur Radiol* 15: 1441-1445

[14] Davlourous PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC, Smith GC, Tat T, Pennell DJ, Gatzoulis MA (2002); "Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction". *Journal of the American College of Cardiology* 40: 2044-2052

- [15] De Marchi SF, Bodenmüller M, Lai DL, Seiler C (2001); "Pulmonary venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease". *Heart* 85: 23-29
- [16] Dickhuth HH, Urhausen A, Huonker M, Heitkamp H, Kindermann W, Simon G, Keul J (1990); „Die echokardiographische Herzgrößenbestimmung in der Sportmedizin“. *Dtsch Z Sportmed* 41: 4-12
- [17] Dixon S, Nolan S, Morrow A (1971); "Pulmonary venous blood flow. The effects of alterations in left atrial pressure, pulmonary arterial occlusion and mitral regurgitation in the dog". *Ann Surg* 174: 944
- [18] Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD (1960); "The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man". *Am Heart J.* 60: 762–76
- [19] Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (2008); "Harrison's – Principles of Internal Medicine"; 17th Edition, McGraw-Hill, New York, p. 1458
- [20] Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (2008); "Harrison's – Principles of Internal Medicine"; 17th Edition, McGraw-Hill, New York, pp. 1460-1461
- [21] Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (2008); "Harrison's – Principles of Internal Medicine"; 17th Edition, McGraw-Hill, New York, pp. 1461-1462
- [22] Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (2008); "Harrison's – Principles of Internal Medicine"; 17th Edition, McGraw-Hill, New York, pp. 1463-1464
- [23] Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (2008); "Harrison's – Principles of Internal Medicine"; 17th Edition, McGraw-Hill, New York, pp. 1481-1485

- [24] Friend JA, Lee GJ, Rajagopalan B, Stallard T (1977); "Measurement of blood flow in the large pulmonary veins in the dog". *J Physiol* 269: 52
- [25] Fyrenius A, Wigström L, Ebbers T, Karlsson M, Engvall J, Bolger AF (2001); "Three dimensional flow in the human left atrium". *Heart* 86: 448-455
- [26] Gaash WH, LeWinter MM (1994); "Diastolic Suction and the Dynamics of Left Ventricular Filling"; *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure* – pp. 89-102
- [27] Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gilette PC Webb GD, Redington AN (2000); "Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study". *Lancet* 356: 975-981
- [28] Gentile F, Mantero A, Lippolis A, Ornaghi M, Azzolini M et al. (1997); "Pulmonary venous flow velocity patterns in 143 normal subjects aged 20 to 80 years old". *European Heart Journal* 18: 148-164
- [29] Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powel AJ (2004); "Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging". *Journal of the American College of Cardiology* 43: 1068-1074
- [30] Guntheroth W, Gould R, Butler J (1975); "Pulsatile flow in pulmonary artery, capillary and vein in the dog". *Cardiovasc Res* 8: 330
- [31] Hatle, L (2007); "How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement". *Eur Heart J* 28: 2421
- [32] Hausdorf G, Hinrichs C, Nienaber CA, Schark C, Keck EW (1990); "Left ventricular contractile state after surgical correction of tetralogy of Fallot: risk factors for late left ventricular dysfunction". *Pediatr Cardiol* 11: 61-68
- [33] Hoit B, Shao Y, Gabel M, Walsh RA (1992); "Influence of loading conditions and contractile state of pulmonary venous flow. Validation of Doppler velocimetry". *Circulation* 86: 651-659

- [34] Hori, Suga, Baan, Yellin (1989); "Cardiac Mechanics and Function in the normal and diseased Heart". *Springer Berlin, Heidelberg New York*, p.104, Fig.1
- [35] Hui W, Abd El Rahman MY, Dsebissowa F, Rentzsch A, Gutberlet M, Alexi-Mekishvili V, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H (2004); "Quantitative analysis of right atrial performance after surgical repair of tetralogy of Fallot". *Cardiology in the young* 14: 520-526
- [36] Kihara Y, Sasayama S, Miyazaki S et al. (1988); "Role of the Left Atrium in Adaption of the Heart to Chronic Mitral Regurgitation in Conscious Dogs". *Circ Res* 62: 543-553
- [37] Knirsch W, Dodge-Khatami A, Kadner A et al. (2008); "Assessment of Myocardial Function in Pediatric Patients with Operated Tetralogy of Fallot: Preliminary Results with 2D Strain Echocardiography". *Pediatr Cardiol* 29: 718-725
- [38] Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, Cahalan MK, Schiller MB (1991); "Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler echocardiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function". *Am Heart J* 122 (6): 1683-93
- [39] Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM et al. (1990); "Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow". *Circulation* 82: 1127-1139
- [40] Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, Lee E, Moulinier LE, Cahalan MK, Schiller NB (1990); "Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow". *Circulation* 82: 1127-1139
- [41] Lawson MA, Blackwell GG et al. (1996); "Accuracy of biplane long-axis left ventricular volume determined by cine magnetic resonance imaging in patients with regional and global dysfunction". *Am J Cardiol* 77(12): 1098-104
- [42] Masuyama T, Lee JM, Yamamoto K, Tanouchi J, Hori M, Kamada T (1991); "Analysis of pulmonary venous flow velocity patterns in hypertensive

hearts: its complementary value in the interpretation of mitral flow velocity patterns". *Am Heart J* 124: 983-994

[43] Minich LA, Tani LY, Hawkins JA, McGough EC, Shaddy RE (1995); "Abnormal Doppler Pulmonary Venous Flow Patterns In Children After Repaired Total Anomalous Pulmonary Venous Connection". *Am J Cardiol* 75: 606-610

[44] Morgan BC, Abel F, Mullins G, Guntheroth W (1966); "Flow pattern in the cava, pulmonary artery, pulmonary vein and aorta in intact dog". *Am J Physiol* 210: 903

[45] Morgan BC, Dillard D, Guntheroth W (1966); "Effect of cardiac and respiratory cycle on pulmonary vein flow pressure and diameter". *J Appl Physiol* 21: 1276

[46] Morkin E, Collins JA, Goldman HS, Fishman AP (1965); "Pattern of blood flow in the pulmonary veins of the dog". *J Appl Physiol* 20: 1118

[47] Mueller M, Rentzsch A, Hoetzer K et al. (2010); "Assessment of interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking". *Eur J Echocardiogr.* 11 (9): 786-92

[48] Nathan H, Eliakim M (1966); "The junction between the left atrium and the pulmonary veins: An anatomic study of human hearts". *Circulation* 34: 412-422

[49] Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik J (1990); "Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal echocardiography. Effect of different loading conditions". *Circulation* 81: 1488-1497

[50] Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC (2006); "Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography". *J Am Coll Cardiol* 47: 500

[51] Pinkerson AL (1967); "Pulse wave propagation through the pulmonary vascular bed of dogs". *Am J Physiol* 213: 450

- [52] Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P (1998); "Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans". *The American journal of cardiology* 82: 756-761
- [53] Raedle-Hurst TM, Mueller M, Rentzsch A et al. (2009); "Assessment of left ventricular dyssynchrony and function using real-time 3-dimensional echocardiography in patients with congenital right heart disease". *Am Heart J.* 157 (4): 791-8
- [54] Rajagopalan B, Bertram CD, Stallard T et al. (1979); "Blood flow in pulmonary veins. III: simultaneous measurement of their dimensions, intravascular pressure and flow". *Cardiovasc Res* 13: 684-692
- [55] Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee GJ (1979); "Blood flow in pulmonary veins. I: Studies in dog and man". *Cardiovasc Res* 13: 667
- [56] Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee GJ (1979); "Blood flow in pulmonary veins. II: The influence of events transmitted from the right and left sides of the heart". *Cardiovasc Res* 13: 677
- [57] Riesenkampff E, Mengelkamp L et al. (2010); "Integrated analysis of atrio-ventricular interaction in tetralogy of Fallot". *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299 (2): H364-71
- [58] Rossvoll O, Hatle LK (1993); "Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures". *J Am Coll Cardiol* 21: 1687-1696
- [59] Spencer KT, Mor-Avi V, Gorcsan Jr. 3rd, DeMaria AN, Kimball TR et al. (2001); "Effects of aging on left atrial reservoir, conduit and booster pump function: A multi-institution acoustic quantification study". *Heart (British Cardiac Society)* 85: 272-277
- [60] Støylen A (1999); "The concept of strain". *Strain rate imaging of the ventricle by ultrasound: pp. 7-15*

- [61] Støylen A (1999); "The concept of strain". *Strain rate imaging of the ventricle by ultrasound*: p. 12
- [62] Szidon JP, Ingram RH, Fishman AP (1968); "Origin of the pulmonary venous flow pulse". *Am J Physiol* 214: 10
- [63] Tzemos N, Harris L, Carasso S, Subira LD, Greutmann M, Provost Y, Redington AN, Rakowski H, Siu SC, Silversides CK (2009); "Adverse left ventricular mechanics in adults with repaired tetralogy of Fallot". *The American journal of cardiology* 103: 420-425
- [64] Van Heerebeek, Borbély A, Niessen HW et al. (2006); "Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure". *Circulation* 113: 1966
- [65] Yazar F, Ozdogmus O, Tuccar E, Bayramoglu A, Ozan H (2002); "Drainage patterns of middle lobe vein of right lung: an anatomical study". *Eur Journal of Cardio-thoracic Surg* 22: 717-720
- [66] Zile MR (2003); "Heart failure with preserved ejection fraction: Is this diastolic heart failure?" *J Am Coll Cardiol* 41: 1519
- [67] Zile MR, Baicu CF, Gaash WH (2004); "Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle". *N Engl J Med* 350: 1953
- [68] Zile MR, Gaash WH, Carrol JD et al. (2001); "Heart failure with a normal ejection fraction. Is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure?" *Circulation* 104: 779

VIII. PUBLIKATIONEN / DANK

Publikationen:

- Koenigstein K, Raedle-Hurst T, Hosse M, Hauser M, Abdul-Khaliq H (2013): "Altered Diastolic Left Atrial and Ventricular Performance in Asymptomatic Patients after Repair of Tetralogy of Fallot". *Pediatr Cardiol* 34(4): 948-53
- Etz CD, Hoyer A, von Aspern K, Königstein K et al. (2012); "Survival after biological aortic root replacement: A series of 310 consecutive patients". *Posterbeitrag AHA Scientific Sessions Los Angeles 2012*
- Koenigstein K, Heck A, Stirner KH, Geidel C, Nüsslein T, Lauener R, Jung A (2011): "Screening auf Primäre Ziliendyskinesie mittels nasaler NO-Messung". *Posterbeitrag Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in Bielefeld 2011*
- Koenigstein K, Raedle-Hurst T, Hosse M et al. (2010): "Increased left atrial performance in asymptomatic patients and ventricular analysis of diastolic function in children after ToF-Repair.". *Posterbeitrag Annual AEPC-meeting Innsbruck 2010*
- Raedle-Hurst T, Koenigstein K et al. (2010): "Growth differentiation factor 15 – an early marker of abnormal function of the Fontan circuit in patients with univentricular hearts". *Am Heart J* 160: 1105-12
- Hosse M, Raedle-Hurst T, Koenigstein K et al. (2009): „Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mit biventrikulärer Stimulation scheint der alleinigen LV – Stimulation überlegen bei der Behandlung der Herzinsuffizienz“. *Posterbeitrag Deutsche Kardiologentagung Weimar 2009*

Danksagungen:

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq, der während meiner gesamten Zeit als Doktorand immer ein offenes Ohr hatte und mich mit Tipps und Ideen unterstützt hat.

Frau Dr. med. Tanja Rädle-Hurst, von deren unermüdlichem Einsatz und Energie die ganze wissenschaftliche Arbeitsgruppe profitiert hat.

Frau Christa Franzen, die gute Seele der Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar.

Frau Meryem Hosse, die mich bei den Auswertungen so manches Mal tatkräftig unterstützt hat und mir während meiner Studienzeit eine treue Weggefährtin war.

Meinen Eltern Gabriele und Dr. med. Ralf Königstein, die mich bei allem, was ich tue bedingungslos unterstützen und mich immer wieder ermutigen, meinen Träumen zu folgen.